

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

Медведєв Володимир Вікторович

УДК 616.832–001 : 616.8–009.12 : 616.8–089–092.9

**Спастичність при травмі спинного мозку: патогенетичні механізми та шляхи
нейрохірургічної корекції засобами тканинної інженерії
(експериментальне дослідження)**

Спеціальність 14.01.05 – нейрохірургія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант:

Цимбалюк Віталій Іванович

доктор медичних наук, професор,

академік НАМН України

Київ — 2017

АНОТАЦІЯ

Медведев В.В. Спастичність при травмі спинного мозку: патогенетичні механізми та шляхи нейрохірургічної корекції засобами тканинної інженерії (експериментальне дослідження). — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.05 — "Нейрохірургія". — Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, 2017 р.

У дисертації на підставі проведеного комплексного дослідження представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення наукової проблеми патогенезу спастичності та відновного лікування травми спинного мозку. Дослідження виконано на білих безпородних щурах різного віку і статі ($n=287$; 23 експериментальні групи). У якості моделі травми спинного мозку використано лівобічний половинний його перетин у нижньогрудному відділі. Усі відновні нейроінженерні втручання виконано відразу після моделювання травми у зоні ураження спинного мозку. Проведено клініко-експериментальні (*шкала BBB, шкала Ashworth*), електрофізіологічні, культуральні, молекулярно-генетичні, імунологічні, патоморфологічні і математико-статистичні дослідження. Установлено, що компресія спинного мозку стороннім тілом суттєво погіршує перебіг спінальної травми, унеможливорює відновлення рухової функції, потенціює спастичність. Поступове усунення компресії спинного мозку у віддаленому періоді травми супроводжується збільшенням рухової активності та зменшенням спастичності паретичної кінцівки. На рівні прояву посттравматичної спастичності наявне суттєве збільшення стимуляційного впливу на збуджувальні інтернейрони драглистої речовини спинного мозку, зменшення — на гальмівні інтернейрони. В умовах спінальної травми можлива реалізація спільного патогенетичного механізму спастичності та больового синдрому. У речовині спинного мозку каудальніше рівня його половинного перетину виявлено зменшення експресії мРНК триптофан-гідроксилази-2 (*інсилатерально*),

везикулярного переносника моноамінів Slc18a2 (*контрлатерально*), субодиниці AMPA-рецептора глутамату Gria3 (*білатерально*). Зазначені зміни не корелюють з рівнем рухової функції та спастичності іпсилатеральної та контрлатеральної кінцівки. Протягом першого місяця трансплантація тканини фетального мозочка потенціює спастичність, зрілої нюхової цибулини — пригнічує, що корелює з медіаторною специфікою нащадків нейрогенних клітин цих двох зон інтактного мозку. Трансплантація тканини нюхової цибулини суттєво потенціє розвиток тяжкого больового синдрому у віддаленому періоді травми, трансплантація тканини фетального мозочка — зменшує. Ксенотрансплантація нейрогенних стовбурових клітин, стовбурових клітин кісткового мозку і стовбурових клітин нервового гребеня у поєднанні з макропористим гідрогелем забезпечує відновлення рухової функції паретичної кінцівки в середньому до рівня 11 балів за шкалою BBB (*перевищуючи контрольні значення у 5 разів*), помірно підвищує мимовільний тонус м'язів паретичної кінцівки протягом 1–2-го тижня, починаючи з 3–4-го місяця виявляє антиспастичний ефект. Обмеження спонтанної локомоторної активності за цих умов погіршує відновлення рухової функції та пришвидшує розвиток спастичності паретичної кінцівки. У товщі імплантованого в поєднанні зі стовбуровими клітинами гідрогелю формуються потужні розростання нервових волокон реципієнтного спинного мозку. Трансплантовані клітини зберігаються у товщі гідрогелю протягом щонайменше 7 міс, диференціюючись за "нейрональним фенотипом". У динаміці спостереження для відтвореного виду спінальної травми та використаних нейроінженерних втручань переважає додатна кореляція між середніми значеннями функції та спастичності. Клінічне впровадження апробованих у дослідженні новітніх видів тканинної інженерії сприятиме покращенню результатів лікування спінальної травми та її наслідків. Виявлені патогенетичні закономірності перебігу посттравматичної спастичності є перспективними щодо прогнозування та лікування цього ускладнення травми спинного мозку.

Ключові слова: Травма спинного мозку, спастичність, тканинна інженерія, відновна нейрохірургія.

SUMMARY

Medvediev V.V. Spasticity after spinal cord injury: pathogenetic mechanisms and ways of neurosurgical correction by means of tissue engineering (experimental study). — Qualifying scientific work copyrighted as a manuscript.

Dissertation for obtaining scientific degree of Doctors of medical sciences on specialty 14.01.05 — neurosurgery. State Institution "Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS of Ukraine", Kyiv, 2017.

On the basis of a comprehensive study the dissertation presents the theoretical generalization and a new approach to solving scientific problem of spasticity pathogenesis and restorative treatment of spinal cord injury.

The research has been conducted over albino outbred rats of different age and sex (n=287; 23 experimental groups), model of injury — left-side spinal cord hemisection at T₁₁ level. The research proposes a model of spinal cord compression by the biologically compatible foreign body, model of temporary cerebellar hypotonia. The author has examined as regenerative neuro-engineered interventions three types of immediate tissue transplantation into the injury zone, 2 different proregenerative matrix implantation, three types of transplantation of macroporous hydrogel, associated with stem cells. The behavioral (*BBB-scale*), clinical (*Ashworth-scale*), electrophysiological, cellular electrophysiological, tissue culturing, molecular, immunological, pathomorphological, mathematical and statistical research has been conducted.

Compression of the spinal cord by biologically compatible foreign body significantly worsens the course of the regeneration process; during the first 8 weeks the ipsilateral hind limb function indicator (*IHL FI*) in animals of the group is the lowest one — $1,30 \pm 0,94$ points of the *BBB-scale*; during the 3rd–4th month BI LFI veraciously increases till $2,35 \pm 0,95$ points of the *BBB-scale*, which is likely due to the change in the form of a foreign body and its utilization, decrease of the pressure on the spinal cord. At the 24th week of the observation BI LFI was $2,35 \pm 0,95$ points of the *BBB-scale*. Reducing the spinal cord compression even at the late period of injury significantly improves the efficiency of the regeneration process.

Spasticity is associated with the dorsal horn hyperexcitability resulting from an increase in excitation and disinhibition occurring in two respective types of sensory interneurons. In the tonic-firing inhibitory lamina II interneurons, glutamatergic drive was reduced while glycinergic inhibition was potentiated. In contrast, excitatory drive was boosted to the adapting-firing excitatory lamina II interneurons while GABA-ergic and glycinergic inhibition was reduced. Thus, increased activity of excitatory interneurons coupled with the reduced excitability of inhibitory interneurons post-SCI could provide a common mechanism for chronic pain and spasticity after spinal cord injury.

Expression of the matrix RNA (mRNA) proteins Gria1-4, Slc18a2, Slc32a1, Dbh, Tph2, Ptf1a in a lumbo-sacral rat spinal cord matter in 6 weeks after injury was investigated using a PCR method in a real time. Low expression of the tryptophan-hydroxylase 2 (Tph2) and dopamine- β -hydroxylase (Dbh) mRNA was noted in tissue of the intact spinal cord. A spinal cord trauma causes essential lowering of the Tph2 mRNA expression — homolaterally, and of transmembrane carrier of monoamines Slc18a2 — contralaterally, while in the receptor of glutamate Gria3 subunit — bilaterally. Lateralization is not confirmed by immediate comparison of results of contralateral halves of a spinal cord. Lateralized laminectomy without a spinal cord trauma causes significant bilateral raising of the Gria2 expression in a spinal cord tissue. The data obtained do not correlate with the function indices and spasticity changes of posterior extremities.

The maximum value of the IHL FI after transplantation has been observed at the level of (3,6 \pm 0,5) points BBB). Significant differences between the IHL FI values of the groups TOBT, TFCT and TFKT have not been observed during the experiment. A common feature of the dynamics of the three experimental groups is prevalence of IHL FI values over the control during the first few weeks and lack of progression during further period of observation. The increase ($p < 0.05$) of spasticity index was recorded in the control group during the period of 1st-2nd and 5th months, in the group TOBT — during the period of 1st-2nd and 6th month, in the group TFCT — during the 3rd week, in the group TFKT — during the 2nd week. At the 7th day rate of spasticity in the TFCT

and TFKT reached 1 point of Ashworth scale, in the TOBT and control groups — was at 0 point. Within 2nd–4th weeks noted a high (TFCT, TFKT), intermediate (*control group*) and low (TOBT) level of spasticity. The level of spasticity in the groups TFCT and TFKT exceeded ($p < 0.05$) the indicator of control group during the 1st–3rd and 1st–2nd weeks, respectively. The level of spasticity in the group TOBT conceded ($p < 0.05$) values of the control group (2nd week), TFCT (1st–6th week) and TFKT (1st–3rd week). Spasticity value in the groups TFCT and TFKT during the experiment differed unreliable ($p > 0.05$). At the 24th week of observation level of spasticity in experimental groups was 2.6 ± 0.4 (*control group*), 2.2 ± 0.2 (TOBT), 2.1 ± 0.3 (TFCT) and 1.9 ± 0.3 (TFKT). In 59 % of the animals in the group TOBT noted early debut of spasticity with flexion-adduction installation in hip and knee and peripheral paresis (hypotonia/atrophy) at the ankle joint. Similar spastic installation was noted in 40 % of the animals in the group TFCT (*for 2nd month*) and 25 % of the animals in the group TFKT (*during 1st–2nd week*). In the control group signs of severe neurogenic pain in the remote period was found in 19 % of animals, in the group TOBT — in 27 %, in the group TFCT — in 6 % (*1 animal*), in the group TFKT — was not observed. In general, approved types of neurotransplantation exert significant influence on the course of spasticity syndrome; the mechanisms of influence related to the cellular structure, angiogenic and immunogenic properties of the grafts.

Neural stem cells, bone marrow stem cells and neural crest stem cells xenotransplantation in association with macroporous hydrogel provide recovery of motor function of paretic limb to a level ~ 13 points, exceeding the reference value by 4 times, it provides for a tendency towards potentiation of the hydrogel positive impact on the course of the spinal cord injury, efficiency of this influence significantly depends on the sex of recipient and donor organism. Restriction of spontaneous locomotor activity slows paretic limb motor function recovery during 1st month, reduces the duration of significant recovery in the late period of injury, accelerates the formation of stable spasticity syndrome

In the stratum of matrix, implanted in association with stem cells, strong proliferations of fibers of recipient spinal cord are being formed, including varicose

axon branches; transplanted cells are stored for at least 7 months and differentiated by neuronal phenotype.

In the dynamics of observation most experimental groups, except foreign body implantation and olfactory bulb tissue transplantation, are characterized by the absence or positive correlation between the mean values of function and spasticity.

The practical significance of the results. To significantly improve the recovery process after spinal cord injury and reduce spasticity it is desirable to use transplantation of the clinically available stem cells of bone marrow stroma and derivatives of neural crest as well as GABA-producing cells in combination with macroporous hydrogel matrix providing equisexuality of a donor and a recipient of transplanted cells, involving physical rehabilitation in the context of the gradual mobilization of organic paretic limbs and excluding pain afferentiation of spinal cord.

The clinical translation of the data obtained and introduction of the proven means of regenerative tissue neuro-engineering can significantly improve outcomes of spinal cord injury treatment.

Key words: spinal cord injury, spasticity, tissue engineering, regenerative neurosurgery.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цымбалюк ВИ, Семенова ВМ, Медведев ВВ. Биология обволакивающих обонятельных глиоцитов *in vivo* и *in vitro*. Клеточные культуры: Информационный бюллетень. 2008;23:12-23.
2. Цымбалюк ВИ, Семенова ВМ, Медведев ВВ. Потенциальная эффективность обволакивающих обонятельных глиоцитов в восстановительном лечении поражений спинного мозга и периферических нервов. Клеточные культуры: Информационный бюллетень. 2009;24:34-40.

3. Цимбалюк ВІ, Семенова ВМ, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Патоморфологічні характеристики моделі дозованого травматичного ушкодження півкулі мозочку в експерименті. Український нейрохірургічний журнал. 2010;1:24-9.
4. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница: Нова Книга; 2010. 944 с.
5. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Нейрогенні стовбурові клітини у неврології та нейрохірургії. Журнал НАМН України. 2011;17(1):76-80.
6. Цимбалюк ВІ, Лісяний МІ, Гнедкова ІО, Любич ЛД, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Дослідження імунних реакцій при моделюванні дозованого травматичного пошкодження півкулі мозочка у щурів та трансплантації аlogenних НСК-вмісних тканин. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 2012;1:3-15.
7. Семенова ВМ, Любич ЛД, Стайно ЛП, Медведєв ВВ, Егорова ДМ. Сравнительное изучение способности к дифференцировке культивируемых нейральных стволовых клеток из ольфакторной луковицы человека. Клеточные культуры: Информационный бюллетень. 2013;29:23-35.
8. Цимбалюк ВІ, Лісяний МІ, Семенова ВМ, Медведєв ВВ, Любич ЛД, Сенчик ЮЮ, Васлович ВВ, Молотковець ВЮ. Вплив різних видів нейротрансплантації на перебіг травми мозочка у щурів. Журнал НАМН України. 2013;19(2):171-83.
9. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Вплив тканинної нейротрансплантації на відновлення тонуусу скелетних м'язів при механічній травмі мозочка в експерименті. Клітинна та органна трансплантологія. 2013;1:74-86.
10. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у тварин із м'язовою гіпотонією на тлі експериментального травматичного ураженням мозочка. Наука і практика. 2013;1:59-69.
11. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця: Нова Книга; 2013. 272 с.
12. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Величко ОМ, та ін. Модель пересічення половини поперечника спинного мозку.

Частина I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості. Український нейрохірургічний журнал. 2016;2:18-27.

13. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Сулій ЛМ, Татарчук ММ, та ін. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. Частина II. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром. Український нейрохірургічний журнал. 2016;3:9-17.

14. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Ямінський ЮЯ, Сенчик ЮЮ, та ін. Клініко-морфологічні особливості моделі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалим перебуванням стороннього тіла у хребтовому каналі. Український нейрохірургічний журнал. 2016;4:16-25.

15. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Ямінський ЮЯ, Сенчик ЮЮ, та ін. Тривала персистенція біосумісного стороннього тіла у хребтовому каналі за відкритої проникної травми спинного мозку: клініко-експериментальні та патоморфологічні особливості. Клінічна Хірургія. 2016;8:64-9.

16. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ, та ін. Модель відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла у каналі хребта. Синдром посттравматичної спастичності. Клінічна Хірургія. 2016;10:67-71.

17. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Гридїна НЯ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. Український неврологічний журнал. 2016;3:59-65.

18. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Гридїна НЯ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ, та ін. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку в експерименті. Український неврологічний журнал. 2016;4:59-66.

19. Козявкін ВІ, Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Драгунцова НГ. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації

матриксу NeuroGelTM, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):83-9.

20. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. Наука і практика. 2016;1–2:104-15.

21. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGelTM у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки щура після спінальної травми. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;6:13-9.

22. Медведєв ВВ. Варіативність кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різного перебігу відновного процесу на моделі спінальної травми. Шпитальна Хірургія. 2016;4:21-6.

23. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGelTM у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на динаміку синдрому спастичності після спінальної травми в експерименті. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;7:20-6.

24. Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Дичко СМ, Цимбалюк ВІ. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на відновлення локомоторної функції задньої кінцівки при травмі спинного мозку у щура. Клітинна та органна трансплантологія. 2016;4(2):168-74.

25. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ, Нестеренко ДГ. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGelTM на відновлення рухової функції спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми. Клінічна Хірургія. 2017;1:64-6.

26. Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на відновлення рухової функції після експериментальної травми спинного мозку. Український нейрохірургічний журнал. 2017;1:11-23.

27. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel у поєднанні з ксеногенними

стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку. Український неврологічний журнал. 2017;1:65-71.

28. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на перебіг синдрому посттравматичної спастичності в експерименті. Клінічна Хірургія. 2017;3:44-7.

29. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєва ІГ, Козьявкін ВІ, Галанта ОС, Цюбко ОІ, та ін. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клінічна Хірургія. 2017;4:69-73.

30. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel™ у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на перебіг синдрому спастичності після експериментальної травми спинного мозку. Міжнародний неврологічний журнал. 2017;1:12-7.

31. Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку. Український нейрохірургічний журнал. 2017;2:11-21.

32. Медведєв ВВ. Особливості кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різних видів тканинної нейротрансплантації на моделі спінальної травми. Шпитальна Хірургія. 2017;1:51-6.

33. Семенова ВМ, Медведєв ВВ, Стайно ЛП. Исследование мультипотентных свойств нейроклеток субвентрикулярной зоны эмбрионального мозга в условиях культивирования. Матеріали конференції «Новые криобиотехнологии для решения фундаментальных и прикладных проблем медицины»; 2008 лист. 26-28; Україна, Харків: Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України. Проблемы криобиологии. 2008;18(3):325-7.

34. Цимбалюк ВІ, Семенова ВМ, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Патоморфологічні характеристики моделі дозованого травматичного ушкодження півкулі мозочку в експерименті. Матеріали наук.-практ. конф. нейрохірургів України за участю НДІ нейрохірургії ім. М.Н. Бурденка РАМН "Проблеми реконструктивної та відновної нейрохірургії"; 2010 жовт. 7-8; АР Крим, Партеніт. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2010, с. 65.
35. Цимбалюк ВІ, Лісяний МІ, Семенова ВМ, Медведєв ВВ, Любич ЛД, Васлович ВВ, та ін. Вплив трансплантації фетальної нервової тканини та трансплантації тканини нюхової цибулини зрілого мозку на перебіг травми мозочка в експерименті. В: Сборник научных трудов II Всеукраинской научн.-практ. конф. с межд. участием «Вейновские чтения в Украине»; 2012 трав. 23-24; Киев. Киев: Украинская ассоциация по изучению боли; 2012. с. 36-7.
36. Семенова ВМ, Цимбалюк ВІ, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Експериментально-морфологічне дослідження впливу нейротрансплантації на перебіг травматичного пошкодження гемісфери мозочка щурів. В: Конференція нейрохірургів України. Тези доповідей; 2012 вер 26-27; Київ. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2012. с. 32.
37. Gridina N, Zolotoverkh A, Velychko O, Medvedjev V, Semenova V, Vaslovych V, et al. Use of the bone mesenchymal cells transplantation at the experimental traumatic brain injury and local cerebral ischemia. In: Program Book of 15th World Congress of Neurosurgery «One World, One Neurosurgery»; 2013 Sep 8-13; Seoul, Korea. Seoul: World Federation of Neurosurgical Societies; 2013, FA2028, p. 207.
38. Копач ОВ, Медведєв ВВ, Хомула ЄВ, Кротов ВВ, Войтенко НВ. Зміни спонтанної електричної активності нейронів драглистої речовини спинного мозку щура при синдромі післятравматичної спастичності. В: Матеріали VI Конгресу Українського товариства нейронаук; 2014 Черв 4-8; Київ. Київ: Українське товариство нейронаук; 2014, с. 75-6.
39. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Біоінженерія під кутом зору нейрохірургії: сьогодення і виклики майбутнього. В: Матеріали V Міжнародного медичного форуму, III Міжнародного науково-практичного конгресу «Впровадження

- сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України», семінар "Регенеративна медицина: інновації та перспективи"; 2014 Жовт 14-16; Київ. Київ: МОЗ України, НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2014, с. 15.
40. Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Кротов ВВ, Нестеренко ДГ, Савицька НО, та ін. Вплив імплантації фрагментів гідрогелю NeuroGel™ сумісно з клітинними елементами культури стовбурових клітин нервового гребня на відновлення функцій спинного мозку в експерименті. В: Смоланка ВВ, укладач. Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції «Науковий потенціал молоді — прогрес медицини майбутнього»; 2016 квіт 20-23; Ужгород. Ужгород: Ужгородський національний університет; 2016, с. 147-8.
41. Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Кротов ВВ, Нестеренко ДГ, Савицька НО, Лазаренко ЮА, та ін. Вплив імплантації фрагментів гідрогелю NeuroGel™ сумісно з клітинними елементами культури нейральних стовбурових клітин на відновлення функцій спинного мозку в експерименті. В: Матеріали V Ювілейного міжнародного медичного конгресу "Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України", семінар "Інноваційні напрямки в генетичній та регенеративній медицині"; 2016 квіт 19-21; Київ. Київ: МОЗ України, НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2016, с. 132.
42. Kozakevych RB, Petriv TI, Medvediev VV, Rybachuk OA, Vasyliiev RG, Zienkiewicz-Strzalka M. Development of chitosan/gelatin-based scaffolds for nerve tissue engineering. In: Materials of the Neurology and rehabilitation international symposium "Peripheral nerve reconstruction after severe injures"; 2016 may 19-21; Kyiv. Kyiv: National Bogomoletz Medical University; 2016. с. 19-20.
43. Kozakevych RB, Bolbukh YuM, Tertykh VA, Petriv TI, Medvediev VV, Rybachuk OA, et al. Development of chitosan/carbon nanotubes composites for neural tissue engineering. In: Proceedings of Ukrainian conference with international participation "Chemistry, Physics and Technology of Surface", Workshop "Nanostructured biocompatible / bioactive materials"; 2016 May 17-18; Kyiv. Kyiv: Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS Ukraine; 2016. p. 172.

44. Медведєв ВВ. Вплив деяких видів традиційної нейротрансплантації на перебіг експериментальної травми спинного мозку. В: Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи». Кам'янець-Подільський, Програма, Тези доповідей; 2016 вер 15-16; Кам'янець-Подільський, Україна. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2016. с. 81.
45. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб лікування забиття гемісфери мозочка шляхом трансплантації фетальної нервової тканини (мозочка). Патент України на корисну модель №92562. 2014 серп. 26.
46. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб лікування забиття мозочка шляхом трансплантації тканини нюхової цибулини. Патент України на корисну модель №92523. 2014 серп. 26.
47. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб лікування забиття мозочка шляхом трансплантації тканини фетальної нирки. Патент України на корисну модель №92519. 2014 серп. 26.
48. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб забору тканини кісткового мозку із стегнової кістки експериментальних тварин. Патент України на корисну модель №92521. 2014 серп. 26.
49. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб моделювання травми спинного мозку щура шляхом половинного його розрізу у нижньогрудному відділі. Патент України на корисну модель №92522. 2014 серп. 26.
50. Хохлов ОГ, Медведєв ВВ, Дмитерко ІП, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб моделювання відкритої проникаючої дозованої спино-мозкової травми у

експериментальних тварин. Патент України на корисну модель №92561. 2014 серп. 26.

51. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб повного перетину спинного мозку щура у верхньокрижовому відділі. Патент України на корисну модель №92520. 2014 серп. 26.

52. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб моделювання синдрому мозочкової гіпотонії у експериментальних тварин. Патент України на корисну модель №99511. 2015 черв. 10.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	23
Вступ.....	26
Розділ 1. Огляд літератури.....	38
1.1. Хребетно-спинномозкова травма як медико-соціальна проблема.....	38
1.1.1. Поширеність та соціально-економічні аспекти хребетно-спинномозкової травми.....	38
1.1.2. Класифікація, принципи діагностики та лікування ХСМТ. Ускладнення ХСМТ.....	43
1.1.3. Патофізіологія ХСМТ. Причини обмеження регенерації спинного мозку....	44
1.1.4. Відкрита проникна ХСМТ: етіологія, епідеміологія, патофізіологія.....	48
1.2. Особливості функціональної анатомії спинного мозку.....	49
1.3. Явище спастичності: епідеміологія, клініка та верифікація.....	53
1.4. Механізми спастичності при ХСМТ.....	56
1.4.1. Глутаматергічна система при синдромі спастичності.....	56
1.4.2. Серотонінергічна система при синдромі спастичності.....	60
1.4.3. Норадренергічна та дофамінергічна система при спастичності.....	65
1.4.4. Проблема продукції серотоніну, дофаміну та норадреналіну у тканині спинного мозку нижче рівня повного перетину.....	66
1.4.5. ГАМК-ергічна система при синдромі спастичності.....	71
1.4.6. Зміна топології сегментарних нейрональних мереж при синдромі спастичності.....	74
1.4.7. Епідеміологічний та патофізіологічний паралелізм хронічного болювого синдрому та спастичності при ХСМТ.....	76
1.5. Сучасні методи відновного лікування ХСМТ та лікування спастичності.....	81
1.5.1. Засоби відновного лікування ХСМТ загалом.....	81
1.5.2. Тканинна нейротрансплантація при ХСМТ.....	83
1.5.3. Ізольовані стовбурові клітини різного походження в контексті нейроінженерних втручань при ХСМТ.....	86

1.5.4. Проблемні сторони сучасної тканинної нейроінженерії; альтернативні засоби відновного лікування ХСМТ.....	89
1.6. Спастичність в контексті відновного лікування ХСМТ.....	91
1.6.1. Сучасні засоби лікування спастичності.....	91
1.6.2. Фізична нейрореабілітація і посттравматична спастичність.....	92
Висновки до розділу 1.....	94
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.....	97
2.1. Дизайн експерименту, експериментальні тварини та експериментальні групи.....	97
2.2. Експериментальні моделі, використані у дослідженні.....	103
2.2.1. Модель травми спинного мозку.....	103
2.2.2. Модель тимчасової супраспинальної гіпотонії.....	108
2.3. Матеріали, тканини та багатокомпонентні системи, що використовували для трансплантації.....	109
2.3.1. Імпланти групи "NG", "CORP _{ALIEN} " та "XITΩ".....	109
2.3.2. Трансплантати груп "ТТНЦ", "ТТФМ" та "ТТФН", а також "ТТФМ _{CER} ", "ТТНЦ _{CER} " та "ТТФН _{CER} ".....	113
2.3.3. Трансплантати груп "NG+НСК", "NG+СККМ" та "NG+СКНГ".....	115
2.4. Умови утримання тварин після моделювання травми та трансплантації.....	134
2.5. Клінічні поведінкові методи оцінки функціонального стану експериментальних тварин.....	134
2.5.1. Оцінка рухової активності паретичної кінцівки.....	134
2.5.2. Верифікація спастичності у паретичній кінцівці.....	138
2.5.3. Оцінка рівня екстероцепції у паретичній кінцівці.....	139
2.5.4. Дослідження мозочкової гіпотонії.....	140
2.6. Електрофізіологічні дослідження.....	142
2.6.1. Електронейроміографічне дослідження.....	142
2.6.2. Клітинні електрофізіологічні дослідження.....	144
2.7. Молекулярно-генетичні дослідження.....	151
2.8. Імунологічні дослідження.....	154

2.8.1. Відтворення реакції бласттрансформації лімфоцитів.....	154
2.8.2. Визначення рівня антитіл до нейроспецифічних антигенів імуноферментним методом.....	155
2.9. Патоморфологічні дослідження.....	157
2.9.1. Традиційні методи макроскопічного та світлооптичного дослідження.....	157
2.9.2. Ультроструктурні дослідження за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії.....	157
2.9.3. Імуногістохімічні дослідження.....	158
2.10. Статистична обробка даних.....	159
Розділ 3. Спастичність при експериментальній травмі спинного мозку: клініко-неврологічні, часові, вікові та модельні особливості.....	162
3.1. Перебіг регенераційного процесу при ХСМТ у тварин різного віку.....	162
3.1.1. Розподіл значень ПФ ЗІК у групах "ЛПП", "ЛПП Σ " та "ЛПП _{ЛУV} ".....	162
3.1.2. Динаміка відновлення рухової функції у межах використаної моделі.....	164
3.1.3. Результативність відновного процесу на моделі ЛПП на тлі даних інших дослідницьких груп.....	167
3.2. Спастичність на моделі ЛПП.....	170
3.3. Хронічний больовий синдром на моделі ЛПП.....	174
3.4. Спастичність за умов відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла у каналі хребта.....	177
3.4.1. Розподіл значень ПФ ЗІК у групах "NG", "NG Σ " та "C Θ RP _{ALIEN} ".....	177
3.4.2. Динаміка регенераційного процесу у групах "NG", "NG Σ " та "C Θ RP _{ALIEN} ".....	179
3.4.3. Спастичність у тварин групи "C Θ RP _{ALIEN} ".....	182
3.5. Патоморфологічні особливості перебігу спінальної травми за персистенції стороннього тіла.....	187
Висновки до розділу 3.....	192
Розділ 4. Деякі аспекти патофізіології посттравматичної спастичності та супраспинальної гіпотонії мозочкового генезу.....	197

4.1. Зміни електричної активності нейронів драглистої речовини та малих нейронів гомонімних спинномозкових вузлів на тлі посттравматичної спастичності у тварин молодого віку.....	197
4.1.1. Екстероцептивна чутливість та больовий синдром на тлі ЛПП у тварин, залучених до клітинних електрофізіологічних досліджень.....	197
4.1.2. Загальні зміни мережевої активності нейронів драглистої речовини у тварин зі синдромом спастичності.....	199
4.1.3. Зміни активності збуджуючих синаптичних входів на адаптивні інтернейрони драглистої речовини.....	204
4.1.4. Зміни активності збуджуючих синаптичних входів на тонічні інтернейрони драглистої речовини.....	211
4.1.5. Зміни активності гальмівних синаптичних входів на інтернейрони драглистої речовини.....	216
4.1.6. Зміни активності малих нейронів спинномозкових вузлів на рівні маніфестації посттравматичної спастичності.....	224
4.1.7. Вплив спінальної травми на рівень мРНК деяких елементів медіаторних систем у речовині спинного мозку.....	225
4.2. Мозочкова гіпотонія, її динаміка та імунологічні кореляти.....	228
4.2.1. Динаміка мозочкової гіпотонії після травми мозочка.....	228
4.2.2. Ймовірні механізми формування мозочкової гіпотонії у світлі уявлень про низхідну систему підтримання м'язового тону.....	233
4.2.3. Імунологічні кореляти стану мозочкової гіпотонії.....	234
Висновки до розділу 4.....	238
Розділ 5. Спастичність на тлі тканинної нейротрансплантації після травми спинного мозку.....	239
5.1. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг регенераційного процесу, маніфестацію спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку.....	239
5.1.1. Вплив ТТНЦ на розподіл та динаміку ПФ ЗІК.....	239

5.1.2. Вплив ТТНЦ на розподіл та динаміку ПС ЗІК, частоту розвитку хронічного больового синдрому.....	243
5.2. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на перебіг регенераційного процесу, маніфестацію спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку.....	250
5.2.1. Вплив ТТФМ на розподіл та динаміку ПФ ЗІК.....	250
5.2.2. Вплив ТТФМ на розподіл та динаміку ПС ЗІК, частоту розвитку хронічного больового синдрому.....	254
5.3. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг регенераційного процесу, маніфестацію спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку.....	258
5.3.1. Вплив ТТФН на розподіл та динаміку ПФ ЗІК.....	258
5.3.2. Вплив ТТФН на розподіл та динаміку ПС ЗІК, частоту розвитку хронічного больового синдрому.....	262
Висновки до розділу 5.....	267
Розділ 6. Посттравматична спастичність в умовах сучасних нейроінженерних втручань.....	271
6.1. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з макропористим гідрогелем на відновлення рухової функції та динаміку спастичності після експериментальної спінальної травми.....	272
6.1.1. Розподіл та динаміка ПФ ЗІК.....	272
6.1.2. Розподіл та динаміка ПС ЗІК.....	275
6.1.3. Імуногістохімічні та морфологічні кореляти результативності відновного процесу у тварин групи "NG+НСК" у пізньому періоді травми.....	278
6.2. Вплив імплантації макропористого гідрогеля у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки та динаміку спастичності після спінальної травми.....	283
6.2.1. Розподіл та динаміка ПФ ЗІК.....	283
6.2.2. Розподіл та динаміка ПС ЗІК.....	284

6.2.3. Імуногістохімічні та морфологічні кореляти результативності відновного процесу у тварин групи "NG+СККМ" у пізньому періоді травми.....	286
6.3. Вплив імплантації макропористого гідрогеля у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок та динаміку спастичності після травми спинного мозку.....	290
6.3.1. Розподіл та динаміка ПФ ЗІК.....	290
6.3.2. Розподіл та динаміка ПС ЗІК.....	292
6.3.3. Імуногістохімічні та морфологічні кореляти результативності відновного процесу у тварин групи "NG+СКНГ" у пізньому періоді травми.....	294
6.4. Вплив імплантації тунельованого ксероматриксу на основі хітозану на відновлення рухової функції та динаміку спастичності після травми спинного мозку.....	297
Висновки до розділу 6.....	299
Розділ 7. Динамічний та кореляційний аналіз рівня спастичності на тлі регенераційного процесу при травмі спинного мозку та відновних нейроінженерних втручаннях.....	301
7.1. Порівняльний аналіз динаміки відновного процесу та спастичності у випадку ЛПП у різних вікових групах та на тлі імплантації стороннього тіла.....	301
7.1.1. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП у тварин зрілого віку.....	301
7.1.2. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП у тварин молодого віку.....	306
7.1.3. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП за умови персистенції стороннього тіла.....	309
7.1.4. Інтерпретація даних, висвітлених у п. 7.1.....	314
7.2. Порівняльний аналіз динаміки відновного процесу та спастичності на тлі тканинної нейротрансплантації.....	314
7.2.1. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП за умови ТТНЦ.....	314
7.2.2. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП за умови ТТФМ.....	319
7.2.3. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП за умови ТТФН.....	323
7.3. Порівняльний аналіз динаміки відновного процесу та спастичності на тлі новітніх тканинних нейроінженерних втручань.....	327

7.3.1. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП за умови імплантації макропористого гідрогелю.....	327
7.3.2. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП та імплантації фрагментів макропористого гідрогеля, асоційованого з НСК.....	332
7.3.3. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП та імплантації фрагментів макропористого гідрогеля, асоційованого з СККМ.....	337
7.3.4. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП та імплантації фрагментів макропористого гідрогеля, асоційованого з СКНГ.....	341
Висновки до розділу 7.....	345
ПІДСУМКИ.....	347
ВИСНОВКИ.....	383
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	387
ДОДАТОК А.....	451
ДОДАТОК Б.....	467
ДОДАТОК В.....	482
ДОДАТОК Г.....	494
ДОДАТОК Д.....	510
ДОДАТОК Е.....	566
ДОДАТОК Ж.....	574

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВК — 'великі клітки', аббревіатурна частка у назві підгрупи "NG+НСК_{ВК}"
- ГАМК — γ-аміномасляна кислота
- ГПСП — гальмівний постсинаптичний потенціал
- ЕНМГ — електронейроміографія
- ЗІК — задня іпсилатеральна [щодо місця травми] кінцівка
- ЗКК — задня контрлатеральна [щодо місця травми] кінцівка
- ЗПСП — збуджуючий постсинаптичний потенціал
- ЛПП — лівобічний половинний перетин [спинного мозку]
- МАГ — [загальний] мозковий антиген
- МК — 'малі клітки', аббревіатурна частка у назві підгрупи "NG+НСК_{МК}"
- мРНК — матрична рибонуклеїнова кислота
- НСЄ — нейронспецифічна єнолаза
- НСК — нейрогенна стовбутова клітина
- НЦ — нюхова цибулина
- ОПП — одnobічний половинний перетин [спинного мозку]
- ПГ — показник гіпотонії
- ПД — потенціал дії
- ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція
- ПС ЗІК — показник спастичності задньої іпсилатеральної [щодо місця травми] кінцівки
- ПФ_{CER} — показник функції статокоординаторної сфери тварини за шкалою BWT
- ПФ ЗІК — показник функції задньої іпсилатеральної [щодо місця травми] кінцівки
- САСРМ — сукупний антиген сірої речовини мозку
- СККМ — стовбурові клітини кісткового мозку
- СКНГ — стовбурові клітини нервового гребеня
- ТТНЦ — трансплантація тканини нюхової цибулини
- ТТФМ — трансплантація тканини фетального мозочка

ТТФН — трансплантація тканини фетальної нирки

ХСМТ — хребетно-спинномозкова травма

ЦНС — центральна нервова система

ADAR2 (adenine deaminase acting on RNA 2) — аденозин-деаміназа РНК 2-го типу

AIS (ASIA [*American Spinal Injury Association*] Impairment Scale) — шкала оцінки неврологічного дефіциту при травмі хребта і спинного мозку

AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-oxohazole-propionat) — α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота; агоніст однойменного типу рецепторів глутамату

BBB (Basso–Beattie–Bresnahan scale) — шкала для оцінки дефіциту рухової функції задніх кінцівок щура

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — нейротрофічний фактор мозку

BWT (beam walking test) — тест "ходьби по бруску"

C (cervicalis) — позначення шийних сегментів спинного мозку та хребців

CER (cerebellum) — мозочок, аббревіатурна частка у позначеннях деяких експериментальних груп

CNTF (ciliary neurotrophic factor) — цилиарний нейротрофічний фактор

CORP_{ALIEN} (corpus alienum — стороннє тіло) — позначення експериментальної групи

EGF (epidermal growth factor) — епідермальний фактор росту

FGF (fibroblast growth factor) — фактор росту фібробластів

GFP (green fluorescence protein) — зелений флюорисцентний білок

GluR (glutamate receptor) — субодиниця рецептору глутамату

Gria (glutamate receptor, ionotropic, AMPA type) — субодиниця іонотропного AMPA-рецептора глутамату

H-рефлекс (Hoffmann's reflex) — електронейроміографічний рефлекс Гофмана

HGF — hepatocyte growth factor

I-3P (inositol-3-phosphate) — інозитол-3-фосфат

IL (interleukin) — інтерлейкін

INF γ (interferon γ) — інтерферон γ

JUV (juvenis — молоді) — позначення молодих тварин (група "ЛІІІІ_{JUV}")

KCC2 (K⁺/Cl⁻-cotransporter 2) — K⁺/Cl⁻-котранспортер 2-го типу

L (lumbalis) — позначення поперекових сегментів спинного мозку та хребців

NG (NeuroGel) — макропористий гідрогель

NGF (nerve growth factor) — фактор росту нервів

NMDA (N-methyl-D-aspartate) — N-метил-D-аспартат, агоніст однойменного типу рецепторів глутамату

PIC (persistent inward currents) — стійкі вхідні струми

Ptf1a (pancreas transcription factor 1a) — панкреатичний фактор транскрипції 1a, маркер ГАМК-ергічних нейронів

S (sacralis) — позначення крижових сегментів спинного мозку

Shh (Sonic hedgehog) — ключовий регулятор онтогенезу

Slc18a2 (solute carrier family 18 member 2) — член сімейства переносників розчинних речовин; трансмембранний переносник моноамінів

Slc32a1 (solute carrier family 32 member 1) — член сімейства переносників розчинних речовин; переносник ГАМК у синаптичні везикули

T (thoracalis) — позначення грудних сегментів спинного мозку та хребців

TNF α (tumor necrosis factor α) — фактор некрозу пухлини α

VEGF (vascular endothelial growth factor) — фактор росту ендотелію судин

ΧΙΤΩ (χιτών — одежа, оболонка) — назва експериментальної групи, тваринам якої у зону травми імплантували тунельований ксероматрикс на основі хітозану

ВСТУП

Актуальність теми. Впродовж існування людства, незалежно від рівня розвитку цивілізації, у медицині наявні наскрізні практичні проблеми, вирішення яких, хоча б часткове, є індикатором успішності та результативності історичного поступу. Однією з найбільш репрезентативних проблем такого рівня є відновлення функції травмованого спинного мозку, у якій відображені ключові практичні та фундаментальні питання сучасної біомедичної науки. Значимість проблеми увиразнюється неспівмірністю її епідеміологічної та соціально-економічної ваги. Так, поширеність спінальної травми коливається у межах 236–1298 випадків на 1 млн населення, щорічна кількість нових випадків регіонарно варіює у межах 9,2–246 на 1 млн населення [1], що характеризує цей вид патології як орфанну; при цьому загальнонаціональний рівень витрат, пов'язаних з її існуванням у розвинених країнах виражається мільярдними еквівалентами (*n. 1.1.1*).

У переліку можливих підходів до вирішення проблеми відновлення втрачених функцій спинного мозку при травматичному його ушкодженні розглядають найрізноманітніші технології — від синтетико-хімічних, до генно-інженерних, кібернетико-інформаційних, біонічних тощо. Попри це, отримані експериментальні результати не знаходять еквівалентного підтвердження в умовах клінічної апробації [2].

На даний час чи не найбільш перспективним засобом відновного лікування наслідків різноманітної патології нервової системи є тканинна інженерія. Метод характеризується полідисциплінарністю, залученням найновіших біотехнологічних досягнень, його використання у відновному лікуванні спінальної травми полягає у створенні умов для регенерації низхідних волокон спинного мозку, відтворенні популяції нейронів та клітин глії. Більшість прикладних рішень у цьому напрямку ґрунтується на імплантації у зону травматичного дефекту спинного мозку штучних тканинних каркасів — матриксів (*англ. 'scaffolds' — риштувань*), які попередньо

асоціюють з необхідними клітинними популяціями [2]. Незважаючи на залучення широкого кола різноманітних методичних підходів для верифікації ефективності таких втручань, її співставлення з результативністю тканинної нейротрансплантації до цього часу не проводилось.

Центральна нервова система (ЦНС) є прикладом найскладнішої форми організації матерії, що пов'язано з реалізацією гранично різноманітних, часто невідтворюваних складних функцій. Завдяки цій особливості, ураження ЦНС у більшості випадків супроводжується не стільки втратою, скільки викривленням певних функцій, маніфестацією так званої продуктивної симптоматики. Класичними прикладами є такі нозологічні форми, як епілепсія, хронічні больові синдроми, гіперкінези та дистонії, у тому числі — стан центрального парезу і його елемент — спастичність.

Стан спастичності характерний для різноманітної патології мозку, що супроводжується дефіцитом супраспінальних впливів на рухові нейрони (*мотонейрони*). У випадку спінальної травми частота його маніфестації, поряд з хронічним больовим синдромом та синдромом вегетативних дисфункцій, сягає 60–70 % [3–6]. Ці три розлади суттєво погіршують якість життя спінальних хворих [5], є основними тригерами фінансових витрат [4, 7] (*див. п. 1.1.1*).

На даний час у якості провідної розглядають серотонінову/норадреналінову гіпотезу формування спастичності при травмі спинного мозку. Збудливість мотонейрона визначається супраспінальними серотонін- та норадренергічними впливами на нього, електрофізіологічним корелятом яких є 'плато'-деполяризація мембрани і генерування потенціалів дії з високою частотою, необхідною для активації скорочення м'яза; у такий спосіб компенсується значна біометрична різниця між мотонейроном і м'язом. При спастичності супраспінальний контроль за цією системою зникає: деякі види рецепторів серотоніну та норадреналіну на поверхні мотонейронів активуються самостійно, провокуючи мимовільне збудження м'язів (*оглянуто у [8–11]*).

Незважаючи на наявний прогрес у вивченні патогенезу спастичності, залишаються нез'ясованими ряд питань. Так, значна кількість клінічних даних

вказують на наявність патофізіологічного спряження між ноцицептивною стимуляцією спинного мозку та гомонімним підвищенням тону скелетних м'язів, однак роль спінальних нейрональних мереж — драглистої речовини — у формуванні у формуванні спастичності при травмі спинного мозку до цього часу не вивчалася.

Незважаючи на превалювання у сучасній літературі серотонінової/адреналінової гіпотези посттравматичної спастичності, реалізація такого механізму припадає на проміжний період спінальної травми. Попри це, ряд даних вказує на роль глутаматної системи, особливо спраутингу глутаматергічних аферентів спинного мозку на ранніх етапах формування спастичності; роль глутамату та ГАМК у розвитку спастичності можна вивчати не лише шляхом їх хімічної депривації чи фотохімічної абляції нейронів відповідного медіаторного фенотипу, а й на тлі трансплантації джерела глутаматергічних (*тканина фетального мозочку*) чи ГАМК-ергічних (*тканина зрілої нюхової цибулини*) нейронів.

Значна дискусія точиться навколо питання про можливість синтезу у тканині спинного мозку нижче його перетину серотоніну та норадреналіну [11]. У денервованій частині спинного мозку з'являються клітини, здатні продукувати серотонін з 5-гідрокситриптофану за допомогою декарбоксилази L-амінокислот, джерелом норадреналіну вважають вегетативні волокна, що вросли у тканину спинного мозку нижче травми. Однак дані щодо повного циклу продукції серотоніну, зокрема, щодо експресії ключового фермента цього біохімічного ланцюга — триптофан-гідроксилази у денервованій частині спинного мозку відсутні. Оскільки патологічні аутогенно-активні форми серотонінових рецепторів на поверхні мотонейрона володіють ще й підвищеною чутливістю до серотоніну [9], можливість продукції цього медіатора у тканині спинного мозку на рівні формування спастичності має ключове патофізіологічне значення.

Нарешті, у випадку травми мозочка спостерігають тимчасову гіпотонію, відновлення тону до нормальних його значень відбувається у переважній більшості випадків самовільно, у контексті регенерації мозочка, тобто пластичного

перелаштування топології його нейрональних мереж, відновлення стимулюючого впливу на стовбурові низхідні шляхи і підтримання за їх посередництва активності мотонейронів спинного мозку. Оскільки процеси пластичної регенераційної перебудови локальних нейрональних мереж у різних ділянках ЦНС однотипні, керуються аналогічними молекулярно-генетичними механізмами, співставлення динаміки м'язового тону при спінальній травмі та при травмі мозочка може дати відповідь щодо ваги нейропластичного процесу у патогенезі посттравматичної спастичності.

На даний час низька результативність відновних втручань при спінальній травмі все ще залишається очевидною [2, 12], оцінка їх ефективності з урахуванням впливу на динаміку синдрому спастичності — відсутня. При цьому, відомо, що формування стану спастичності залежить від реалізації компонентів запального процесу, характерного у тому числі і для будь-якого нейроінженерного втручання трансплантаційного типу (*оглянуто* у [8–11]), отже порівняльний аналіз динаміки спастичності на тлі нейротрансплантаційних втручань з різним ступенем імуногенності трансплантату [9] є актуальним.

Практично невивченим залишається питання кореляції рівня спастичності та довільної рухової активності паретичної кінцівки, поєднання супраспінального, інтегрованого у мотивовану рухову активність, та спінального, залежного від викривлених електрофізіологічних властивостей мотонейронів, компонентів тону паретичних м'язів, протидії їх пасивному розтягу.

Вивченню цих проблемних сторін патофізіології синдрому спастичності під кутом зору сучасних нейроінженерних втручань, їх ефективності, присвячене запропоноване експериментальне дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано у базовій установі кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця — ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", у контексті ряду науково-дослідних робіт: "Дослідити механізм формування патологічної функціональної активності мотонейронів спинного мозку при розвитку синдрому посттравматичної

спастичності" (ДУ "ІНХ НАМН", 2011–2013 рр.; № держ. реєстр.: 0111U002203); "Вивчити особливості впливу різних видів нейротрансплантації на формування синдрому спастичності при травмі спинного мозку в експерименті" (ДУ "ІНХ НАМН", 2014–2016 рр.; № держ. реєстр.: 0113U007731); "Дослідити ефективність іноваційних методів відновлення функції спинного мозку та периферичних нервів з використанням тканинної нейроінженерії та електрохірургічних технологій в експерименті" (ДУ "ІНХ НАМН", 2017–2019 рр.; № держ. реєстр.: 0117U004270); "Дослідити вплив імплантації синтетичних макропористих гідрогелів та клітин різного походження і ступеню диференціювання на відновлення функцій спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті" (НМУ імені О.О. Богомольця, 2009–2011 рр., № держ. реєстр.: 0109U004227); "Дослідити вплив трансплантації алогенних тканин різного походження і ступеню диференціювання на перебіг гострого травматичного ушкодження гемісфер мозочка в експерименті" (НМУ імені О.О. Богомольця, 2012–2014 рр., № держ. реєстр.: 0112U001412); "Дослідити особливості розвитку синдрому спастичності при травмі спинного мозку в умовах застосування відновних нейроінженерних втручань" (НМУ імені О.О. Богомольця, 2015–2017 рр., № держ. реєстр.: 0115U000013).

Мета дослідження: покращення результатів відновного нейрохірургічного лікування травми спинного мозку на основі досліджень патогенезу та динаміки спастичності при застосуванні відновних нейроінженерних втручань в умовах експерименту.

Завдання дослідження.

1. Розробити та запровадити експериментальну модель відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою його механічною компресією стороннім тілом, дослідити динаміку рівня спастичності та рухової функції паретичної кінцівки за цих експериментальних умов.
2. Вивчити динаміку рівня посттравматичної спастичності та рухової функції паретичної кінцівки у тварин різних вікових груп.

3. Дослідити зміни мережевої активності нейронів драглистої речовини спинного мозку та малих нейронів спинномозкових вузлів на рівні маніфестації посттравматичної спастичності.
4. Оцінити зміни експресії мРНК білків основних систем синаптичної передачі у речовині спинного мозку нижче рівня травми на тлі синдрому посттравматичної спастичності.
5. Розробити та запровадити експериментальну модель та дослідити динаміку мозочкової гіпотонії — тимчасового дефіциту супраспінального впливу на мотонейрони спинного мозку.
6. Проаналізувати вплив тканинної трансплантації на динаміку спастичності та частоту тяжкої форми хронічного больового синдрому при спінальній травмі.
7. Дослідити вплив на динаміку рівня спастичності та рухової функції сучасних двокомпонентних нейроінженерних втручань, а також обмеження довільної рухової активності та різностатевості донора і реципієнта стовбурових клітин у цих експериментальних умовах.
8. Оцінити кореляцію між рівнем спастичності та рухової функції паретичної кінцівки за умов різного перебігу спінальної травми та на тлі апробованих відновних нейроінженерних втручань.
9. Запропонувати шляхи оптимізації відновних нейроінженерних втручань при травмі спинного мозку з огляду на динаміку посттравматичної спастичності.

Об'єкт дослідження: спастичність при травмі спинного мозку.

Предмет дослідження: функціональні, електрофізіологічні, молекулярно-генетичні і структурні кореляти спастичності паретичної кінцівки на тлі спінальної травми та нейроінженерних втручань.

Методи дослідження. *Експериментальний:* моделювання та відновне лікування різних видів травми спинного мозку, травми мозочка; дослідження синдрому спастичності та рухової активності паретичної кінцівки у динаміці спостереження. *Експериментально-клітинний:* отримання, фенотипування, культивування та морфологічний аналіз стовбурових клітин різного походження *in vitro*. *Електрофізіологічний:* електронеуроміографічне дослідження Н-рефлексу

на тлі спінальної травми та різних видів тканинної нейротрансплантації.

Клітинний електрофізіологічний: дослідження електричної активності та збудливості нейронів драглистої речовини спинного мозку, малих нейронів спинномозкових вузлів на рівні маніфестації посттравматичної спастичності.

Молекулярно-генетичний: дослідження рівня мРНК білків основних систем синаптичної передачі у речовині спинного мозку нижче зони травми.

Імунологічний: дослідження імунологічних корелятивів стану мозочкової гіпотонії.

Морфологічний: макроскопічний, світлооптичний та імуногістохімічний аналіз, електронна мікроскопія тканини спинного мозку у зоні виконання нейроінженерних втручань, передтрансплантаційне імуногістохімічне дослідження культур стовбурових клітин.

Методи математичного та статистичного аналізу: опрацювання первинних цифрових даних, встановлення достовірних відмінностей чи кореляції значень досліджуваних показників.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертації на підставі проведеного комплексного експериментального дослідження представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми нейрохірургії — розкриття патогенезу посттравматичної спастичності та удосконалення відновного лікування травми спинного мозку.

1. Розроблено та запроваджено модель відкритого проникного ураження спинного мозку стороннім тілом. Встановлено, що компресія спинного мозку стороннім тілом гальмує відновний процес, посилює спастичність. Поступове зменшення компресії у віддаленому періоді травми супроводжується помірним відновленням рухової функції та зниженням рівня спастичності. Доведено, що ступінь відновлення рухової функції зменшується з віком експериментальних тварин на момент нанесення травми, вираженість спастичності збільшується.
2. Вперше на рівні маніфестації посттравматичної спастичності виявлено збільшення стимулюючого мережевого впливу на збуджувальні інтернейрони II пластини сірої речовини спинного мозку та зменшення — на гальмівні інтернейрони.

3. Встановлено зменшення рівня мРНК триптофан-гідроксилази-2, переносника моноамінів у синаптичні везикули Slc18a2 та субодиниці АМРА-рецептора глутамату Gria3 у речовині спинного мозку нижче рівня травми.
4. Запропоновано та впроваджено модель мозочкової гіпотонії. Виявлено, що динаміка спастичності при трансплантації тканини нюхової цибулини, ізольованій та поєднаній зі стовбуровими клітинами нервового гребеня імплантації макропористого гідрогелю, аналогічна динаміці відновлення м'язового тону після ураження мозочку та залежить від реалізації механізмів пластичності нейрональних мереж рухової системи.
5. Визначено залежний від медіаторного фенотипу нащадків прогеніторів фетального мозочка та зрілої нюхової цибулини вплив на перебіг спастичності та частоту маніфестації тяжкого больового синдрому на тлі спінальної травми.
6. Поглиблено уявлення про ефективність трансплантації нейрогенних стовбурових клітин, стовбурових клітин кісткового мозку та стовбурових клітин нервового гребеня в комплексі з макропористим гідрогелем на динаміку рівня спастичності та рухової функції після спінальної травми. Доведено довготривалу персистенцію в товщі матриксу трансплантованих клітин, їх нейрональне диференціювання, формування розростань нервових волокон реципієнтного спинного мозку.
7. Встановлено, що обмеження спонтанної локомоторної активності на тлі трансплантації нейрогенних стовбурових клітин, асоційованих з макропористим гідрогелем, погіршує відновлення рухової функції при спінальній травмі, пришвидшує розвиток спастичності.
8. Виявлено, що різностатевість донора та реципієнта трансплантованих стовбурових клітин суттєво погіршує відновний процес, сприяє розвитку спастичності.
9. У перелічених експериментальних умовах у динаміці спостереження виявлено додатну кореляцію між середніми у групі значеннями рівня рухової функції та спастичності паретичної кінцівки.

10. З урахуванням отриманих даних патогенетично обґрунтований алгоритм відновного лікування при лацераційній травмі спинного мозку повинен включати ранню імплантацію в зону ураження прорегенераторного матрикса, асоційованого з нейрогенними та ГАМК-продукуючими клітинами, а також засоби фізичної реабілітації, спрямовані на збільшення рухової активності паретичної кінцівки.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі отриманих даних обґрунтовано усунення травматичної компресії спинного мозку у віддаленому періоді спінальної травми, використання трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку, нервового гребеня, а також попередників ГАМК-продукуючих клітин у комплексі з біосумісним прорегенераторним матриксом для відновного лікування травми спинного мозку. Доведено доцільність збільшення об'єму ранньої мобілізації паретичної кінцівки в межах довільної просторової локомоції організму, дотримання еквістатевості донора та реципієнта трансплантованих клітин. Клінічне застосування апробованих засобів сприятиме суттєвому покращенню результатів лікування спінальної травми. Виявлені патогенетичні закономірності перебігу посттравматичної спастичності є перспективними щодо прогнозування, попередження та нейрохірургічного лікування цього ускладнення.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням автора. Спільно з науковим консультантом, академіком НАМН України, проф. д.мед.н. В.І. Цимбалюком визначено мету та завдання роботи, обговорено результати дослідження. Автором самостійно проведено аналіз вітчизняної та закордонної літератури, патентоспроможність теми дослідження, оптимізовано модель травматичного ушкодження спинного мозку, розроблено та запроваджено модель відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією стороннього тіла, а також модель тимчасової гіпотонії, спосіб виявлення прихованої рухової дизметрії у тварин після травми спинного мозку, виконано експериментальні дослідження — моделювання травми спинного мозку, нейроінженерні втручання, облік, обробку та інтерпретацію результатів моніторингу синдрому спастичності та функції задніх кінцівок, проаналізовано результати дослідження та сформульовано висновки. Разом з к.мед.н. Ю.Ю.

Сенчиком модельовано ураження мозочка та гомотопічну тканинну нейротрансплантацію у контексті відтворення стану тимчасової гіпотонії, здійснено реєстрацію функції мозочка. Спільно з проф. д.мед.н. Лісяним, к.мед.н. ст.н.с. Гнедковою, к.мед.н. ст.н.с. Л.Д. Любич та к.мед.н. Ю.Ю. Сенчиком досліджено імунологічні кореляти мозочкової гіпотонії. Разом з д.мед.н. Ю.Я. Ямінським отримано та досліджено властивості мікропористого аналога прорегенеративного матриксу, використаного у контексті моделювання спінальної травми з персистенцією стороннього тіла. Спільно з к.біол.н. О.А. Рибачук та Р.Г. Васильєвим проведено культуральні дослідження властивостей стовбурових клітин різного походження у присутності макропористого гідрогелю. Разом з к.мед.н. М.М. Татарчуком проведено електронейроміографічне дослідження стану нервово-м'язового апарату. Спільно з д.біол.н. проф. Н.В. Войтенко, к.біол.н. О.В. Копач, к.біол.н. Є.В. Хомулою та В.В. Кротовим здійснено клітинне електрофізіологічне дослідження активності нейронів драглистої речовини та спинномозкових вузлів, досліджено екстероцептивну чутливість задніх кінцівок інтактних та травмованих тварин, проведено математичний та статистичний аналіз отриманих у цьому фрагменті результатів. Разом з проф. д.мед.н. В.М. Семеновою проведено світлооптичне патоморфологічне дослідження тканини спинного мозку тварин після моделювання відкритого проникного ураження спинного мозку з тривалою персистенцією стороннього тіла. Спільно з н.с. В.В. Васлович проведено електронно-мікроскопічне дослідження тканини спинного мозку тварин різних експериментальних груп. Разом з к.біол.н. О.А. Рибачук здійснено імуногістохімічне дослідження після трансплантації стовбурових клітин різного походження, асоційованих з макропористим гідрогелем. Спільно з к.біол.н. пров.н.с. І.Г. Васильєвою, н.с. О.С. Галантою, н.с. О.І. Цюбко, к.біол.н. пров.н.с. Н.Г. Чопик та ст.н.с. Н.П. Олексенко проведено дослідження експресії мРНК білків основних систем синаптичної передачі у речовині спинного мозку. Разом з н.с. Н.Г. Драгунцовою проведено статистичну обробку та кореляційний аналіз

первинних цифрових даних електронейроміографічного дослідження, моніторингу рівня рухової функції та спастичності паретичної кінцівки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлено на науково-практичній конференції нейрохірургів України за участю Національного науково-практичного центру нейрохірургії імені академіка М.Н. Бурденка РАМН «Проблеми реконструктивної та відновної нейрохірургії» (*АР Крим, м. Партеніт, 7–8 жовтня 2010 р.*), II-й Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вейновские чтения в Украине» (*Київ, 23–24 травня 2012 р.*), Конференції нейрохірургів України (*Київ, 26–27 вересня 2012 р.*), VI-му Конгресі Українського товариства нейронаук з міжнародною участю (*Київ, 4–8 червня 2014 р.*), III-му Міжнародному науково-практичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (*Київ, 14–16 жовтня 2014 р.*), XIV-й Міжнародній науково-практичній студентській конференції «Науковий потенціал молоді — прогрес медицини майбутнього» (*Ужгород, 20–23 квітня 2016 р.*), V-му Ювілейному міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (*Київ, 19–21 квітня 2016 р.*), в рамках Міжнародного симпозіуму "Peripheral nerve reconstruction after severe injures" (*Kyiv, 19–21 May 2016*) та Науково-практичної конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи» (*Кам'янець-Подільський, 15–16 вересня 2016 р.*).

Апробація дисертаційної роботи відбулася на спільному засіданні кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, Вченої ради Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» та кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (*протокол № 9 від 19 травня 2017 р.*).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 52 наукові праці, у тому числі 30 статей (4 — одноосібних), з яких 25 — у фахових періодичних

виданнях рекомендованих МОН України, 26 — у виданнях включених до міжнародних наукометричних баз, 3 — у періодичних виданнях іноземних держав, 2 монографії у співавторстві, 8 патентів України на корисну модель; 12 тез доповідей на конгресах, з'їздах, конференціях.

Структура та об'єм дисертації. Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, 7 розділів, підсумків, висновків, додатків та списку використаних джерел, викладена на 586-ти сторінках друкованого тексту, проілюстрована 130-ма рисунками та 6-ма таблицями, доповнена 7-ма додатками, у яких наведено результати статистичної обробки первинних цифрових даних, викладені у 158 таблицях, проілюстровані 46-ма рисунками. Список використаних джерел включає 547 найменувань, з них 62 — кирилицею та 485 — латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Хребетно-спинномозкова травма як медико-соціальна проблема

1.1.1. Поширеність та соціально-економічні аспекти хребетно-спинномозкової травми.

Хребетно-спинномозкова травма (ХСМТ), попри досить низьку частоту, є одним з найбільш драматичних видів нейрохірургічної патології, належить до категорії так званих "проблем тисячоліття", оскільки у більшості випадків спричиняє незворотній неврологічний дефіцит, суттєво погіршуючи якість життя постраждалого та зменшуючи у кінцевому висліді його тривалість [13–17].

Станом на 2004 рік у світі проживало близько 2,5 млн осіб, що перенесли ХСМТ, за щорічної кількості новозареєстрованих випадків у 130 тис. [18]; за більш пізніми даними (листопад 2013 р.) — за 250–500 тис. новозареєстрованих випадків [19]. ХСМТ складає близько 2 % усіх випадків так званих "уражень тупими механічними чинниками" (англ. *'blunt force trauma'*) [20]. За результатами метааналізу наявних джерел щодо епідеміології ХСМТ [21] станом на 2013 рік, поширеність цього виду патології (*'prevalence'*) суттєво варіює від 906 (США) до 250 (регіон Рона-Альпи, Франція) осіб на 1 млн населення, сягаючи у середньому рівня 721 осіб на 1 млн населення з тенденцією до зростання [21]. Загальна щорічна захворюваність (*'crude annual incidence'*) щодо ХСМТ коливається у межах від 83 (штат Аляска, США) до 12,7 (регіон Рона-Альпи, Франція) та 12,1 (автономне співтовариство Арагон, Іспанія) випадків на 1 млн населення або у перерахунку на національні одиниці — від 49,1 (Нова Зеландія) до 10,0 (Фіджі) та 8,0 (Іспанія) випадків на 1 млн населення [21].

ХСМТ виникає у чоловіків у щонайменше у 2 рази частіше, ніж у жінок [19, 21], найбільший відсоток випадків припадає на осіб у віці 20–29 та старше 70-ти років (*чоловіки*), а також 15–19 та старше 60-ти років (*жінки*) [19, 21].

Серед причин ХСМТ лідирують дорожно-транспортні пригоди (*діти та особи зрілого віку; (42,3–62,6) %*), падіння (*особи літнього віку; (12,9–43,2) %*), спортивна травма, травма, отримана в умовах сільського господарства; до міноритарних причин відносять падіння травмуючого предмету на голову чи спину, насилля, суїцидальні дії тощо [21].

Найбільш поширеними є травми шийного відділу хребта ((*43,9–61,5) %*), менш часті — грудного відділу ((*17,3–44,9) %*); на травму поперекового відділу припадає (7–21,6) % випадків; травма крижового та куприкового відділів — казуїстична [21].

ХСМТ характеризується значною кумулятивністю. Так, не зважаючи на те, що наявність ХСМТ у анамнезі підвищує ризик передчасної смерті у 2–5 разів [19], середня тривалість життя (*'average life duration'*) осіб, що перенесли ХСМТ, становила 18 років (*станом на 1975 р.* [22]), на даний час — близько 30 років [21, 23, 24]. З 1940 р. середня тривалість життя осіб, що перенесли ХСМТ, зросла на 2000 % [25]. Причому летальність протягом 1-го року після перенесеної ХСМТ протягом останніх 50-ти років зменшилася на 69 % [23], за іншими даними, за період 1943–1990 рр. — на 71–82 % [26]. Основними причинами смерті при ХСМТ залишаються пневмонії, дихальна недостатність, септицемія, інші неспецифічні інфекційні захворювання, тромбоемболія легеневої артерії та так звані "зовнішні причини" (*'external causes'*) — ненавмисні травми, самогубство та вбивство [23]. Зменшення летальності при ХСМТ спостерігали на тлі збільшення частки неповного ураження спинного мозку, зменшення розповсюдженості інфекційних ускладнень ХСМТ (*інфекції сечовидільної системи та пролежні*), що, найбільш імовірно, пов'язано з впровадженням дієвої антибактеріальної та протизапальної терапії, удосконаленням невідкладної допомоги постраждалим, засобів транспортної іммобілізації, інструментальної діагностики та реанімаційного

супроводу, хірургічних методів декомпресії спинного мозку та надійної стабілізації хребта, ранньої мобілізації прооперованих хворих [27].

На даний час у структурі смертності [28] ХСМТ займає міноритарні позиції. Так, за річної захворюваності для ХСМТ на рівні 12–83-х випадків та поширеності у 721 осіб на 1 млн населення, середнього рівня летальності у найбільш численній віковій групі (30–70 років) — (0,1–3) %, за найгіршими прогнозами щорічна смертність від ХСМТ становитиме 21 випадок на 1 млн населення, тобто за загальної кількості населення Землі 7,4 млрд [29] — 155 тис. випадків. Для порівняння: щорічна глобальна смертність від ішемічної хвороби серця складає ~8,5 млн осіб, мозкового інсульту — ~8 млн осіб [30, 31], онкологічної патології — ~9 млн осіб [32]; загальна кількість осіб, що померла протягом 2012 року — 56 млн осіб [33], протягом 2016-го року — 57,1 млн осіб (7,8 осіб на 1 тис. населення) [34]. Отже на ХСМТ припадає 0,27 % загальної щорічної смертності у людській популяції (для ішемічної хвороби серця — 13,8 %).

Частота тяжкої ХСМТ оцінюється за різними даними на рівні 50 % від усіх випадків спінальної травми; аналогічний рівень характерний для частоти клінічно повного ураження спинного мозку, тобто відсутності його функцій нижче зони травми протягом тривалого періоду часу [23]. Близько 20 % спінальних хворих категорії AIS-A (AIS — ASIA [American Spinal Injury Association] Impairment Scale) протягом першого року після травми переходять у іншу категорію [35]: ~(10–17) % — у AIS-B, ~(4–7) % — у AIS-C, ~(2–4) % — у AIS-D; за іншими даними, ~(4–10) % пацієнтів AIS-A у період після 30-ти днів переходять у категорію AIS-B [36]. Отже вказана вище величина частки тяжких форм ХСМТ потребує уточнення. Так, за іншими даними [37] для випадків тетраплегії клінічно повне ураження спинного мозку наявне у 18,3 %, неповне — у 34,1 % випадків, для нижньої параплегії — у 23,0 % та 18,5 %, відповідно.

У США протягом 2010 року зареєстровано близько 12400 випадків ХСМТ, станом на 2014 рік проживало 276 281 осіб, що перенесли ХСМТ зі щорічним приростом у 3000 осіб, співвідношення між чоловіками і жінками складає 4:1,

середній вік спінальних хворих — ~40 років, більша половина ((55–60) %) припадає на травму шийного відділу, близько половини усіх випадків — тяжка ХСМТ, рівень повторної госпіталізації — ~450 випадків на 1000 постраждалих [23]. За цих показників, смертність для осіб віком 40 років у випадку травми на рівні C₁–C₂ AIS ABC (*American Spinal Injury Association Injury Scale; категорії травми A, B і C*) — 2.5 %, C₅–C₈ — 1.8 %, T₁–S₅ — 1.2 %, загалом коливається у межах від 0,1 % ((0–34) роки) до 30 % ((95–99) років) [23].

За екстрапольованими з вибіркового дослідження даними станом на 2001 рік в Україні реєстрували близько 2,5 тис. випадків ХСМТ, 45 % припадало на травму шийного відділу, ~78 % потерпілих потребували невідкладного хірургічного лікування, ~76 % отримували інвалідність I–II-ї групи [38]. Протягом останніх 10-ти років епідеміологічні показники ХСМТ в Україні у реферованій літературі не висвітлювалися; розрахунки для кількості населення у 43 млн осіб за середньої тривалості життя осіб, що перенесли ХСМТ, на рівні 30-ти років демонструють поширеність ХСМТ в Україні на рівні 30 тис. осіб зі щорічним показником новозареєстрованих випадків у ~1,5 тис. та щорічною смертністю у 930 випадків. З огляду на те, що тривалість життя та смертність при ХСМТ суттєво залежить від рівня загального розвитку країни, означені цифри потребують суттєвої корекції.

Тяжкість перебігу, висока ймовірність інвалідизації та розвитку ускладнень неврологічного чи сомато-вісцерального характеру обумовлюють значну вартість лікування та утримання спінальних хворих [39], перелаштування міської та транспортної інфраструктури у прийнятний для комфортного життя спінальних хворих спосіб. Так, у Канаді витрати на утримання та лікування пацієнтів з тетраплегією, спричиненою ураженням верхніх шийних сегментів, протягом першого року після травми оцінюють у \$800 тис., у випадку нижньої параплегії — у \$300 тис.; загалом, для пацієнтів у віці 25-ти років загальні витрати становлять \$3,3 та \$1,1 млн, відповідно [40], загальнонаціональні витрати, пов'язані з лікуванням та доглядом осіб, що перенесли ХСМТ, становлять \$2,67 млрд (\$1,57 млрд прямих та \$1,10 млрд непрямих коштів) і включають витрати на госпітальне лікування (\$0,17 млрд; 6,5 % витрат), амбулаторне лікування (\$0,18 млрд; 6,7 %),

забезпечення спінальним спорядженням та перелаштування середовища проживання хворого (\$0,31 млрд; 11,6 %), постійний побутовий та парамедичний догляд на дому за неповносправними пацієнтами (\$0,87 млрд; 32,7 %) [40]. При цьому у країнах з низьким чи середнім рівнем доходів на душу населення лише (5–15) % спінальних хворих мають доступ до повного спектру засобів, що полегшують життя та самообслуговування [19].

1.1.2. Класифікація, принципи діагностики та лікування ХСМТ. Ускладнення ХСМТ.

Серед усіх випадків ХСМТ виділяють ізольовану травму хребта, ізольоване ушкодження спинного мозку та найбільш частий і клінічно значимий варіант — поєднане ушкодження хребта і спинного мозку [41]. Більшість випадків ХСМТ з патоморфологічної точки зору супроводжуються забиттям, стисненням чи розчавленням спинного мозку; інші варіанти (*латеральний перетин половини спинного мозку — синдром Броун-Секара, дорзальна чи вентральна гемісекція, інші види лацерації, струс спинного мозку тощо*) — нечасті [41]. Також розрізняють відкриту та закриту ХСМТ; серед відкритих уражень виокремлюють проникні та непроникні.

За характером ушкодження хребта виділяють: травми зв'язкового апарату, ушкодження тіл хребців, вивихи та переломовивихи, переломи заднього півкільця, тіл і дужок хребців. За механізмом виникнення, згідно з класифікацією М. Harris (1986), виділяють флексійні та гіперекстензійні ураження, вертикальні компресійні переломи, переломи при боковому згинанні [41]. Зважаючи на стан опорної функції хребта, розрізняють нестабільні і стабільні ушкодження, за локалізацією — ушкодження шийного, грудного, поперекового, попереково-крижового відділів хребта, корінців кінського хвоста [41].

В основу сучасної класифікації тяжкості ХСМТ (*International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury; American Spinal Injury Association Injury Scale — AIS*) покладено принцип, запропонований Гансом Франкелем [42],

згідно з яким виділяють 5 ступенів (А–Е): **А** — анестезія і плегія нижче рівня ураження; **В** — гіпестезія та плегія нижче ураження; **С** — гіпестезія та глибокий парез нижче ураження (*ходьба з підтриманням маси тіла неможлива*); **Д** — слабка гіпестезія, слабкий парез нижче ураження (*можлива ходьба зі сторонньою допомогою*); **Е** — розлади чутливості та рухової функції нижче ураження відсутні.

У перебізі ХСМТ розрізняють гострий (*перші 2-3 доби*), ранній (*до 2-3-го тижня*), проміжний (*до 2-3-го місяця*) та пізній (*до 2-3-го року після травми*) періоди [38].

Найбільш інформативними методами обстеження хребта і спинного мозку на даний час є МРТ і КТ, при цьому, враховуючи найпоширенішу безпосередню причину травмування спинного мозку (*уламок хребця чи тверде стороннє тіло*), у більшості випадків діагноз може бути верифікований за допомогою рутинної спондилографії [41].

Лікувальна тактика на догоспітальному етапі включає підтримання життєво важливих функцій, іммобілізацію хребта, зупинку кровотечі, введення метилпреднізолону, анальгетиків і седативних препаратів, катетеризацію сечового міхура, його спорожнення [41]. На госпітальному етапі консервативне лікування включає використання стероїдних протизапальних засобів, протинабрякову, антиоксидантну та нейропротекторну терапію (*застосування антагоністів кальцію, блокаторів натрієвих каналів, введення колонієстимулюючого фактору гранулоцитів G-CSF, застосування терапевтичної гіпотермії тощо*) [43], спорожнення нижніх відділів кишківника. Ургентне хірургічне втручання показане при будь-яких нестабільних ураженнях хребта або у випадку неврологічно значимого ураження спинного мозку сторонім тілом чи уламком хребця; включає термінову [44] декомпресію спинного мозку, реконструкцію та стабілізацію хребта [41, 43].

Серед ускладнень ХСМТ умовно виділяють соматовісцеральні запального генезу та невролого-невротичні. До першої категорії відносять тромбоемболію легеневої артерії, дихальну недостатність, ряд інфекційно-запальних ускладнень (*локальні* — *абсцес спинного мозку, мієліт, арахноїдит, менінгіт, епідурит,*

остеомієліт, спондилит, дисцит, запальні захворювання прилеглих анатомічних ділянок; **дистантні** — пневмонії, інфекції сечовидільної системи, гостра кишкова непрохідність з перфорацією кишківника та перитонітом, пролежні з регіонарним чи системним інфікуванням) тощо [41, 46]. До другої категорії відносять: **а)** порушення вегетативної регуляції (регіонарна автономна дизрефлексія) у вигляді нейрогенної гарячки, розладів функції тазових органів, дисфункцію серцево-судинної системи [46–49]; **б)** синдром спастичності та інші продуктивні розлади, характерні для центрального парезу (судоми, клонуси, спінальна дизрефлексія, спінальні автоматизми тощо); **в)** хронічний больовий синдром спінального генезу; **г)** депресивні стани, часто асоційовані з суїцидальною поведінкою [41]. Останнім часом з'явилися дані, щодо суттєвого впливу ХСМТ на вищі психічні функції, емоційно-мотиваційну сферу, просторову, контекстуальну та емоційну пам'ять [50].

1.1.3. Патолофізіологія ХСМТ. Причини обмеження регенерації спинного мозку.

На даний час патогенез спінальної травми розкритий досить широко [51–59], включає наступні елементи:

- первинне руйнування клітин та судин спинного мозку у епіцентрі дії травмуючого фактору внаслідок безпосереднього механічного впливу, тканинної геморагії та ішемії;
- формування спінального шоку;
- вторинне ураження клітин перифокальної зони внаслідок розгортання неспецифічного запального процесу, тригерування імунної реакції на антигени нервової тканини, демієлінізація нервових волокон;
- ранній компенсаторний ангіогенез (*1-ий тиждень*), деконструкція надлишкових новоутворених мікросудин перифокальної зони (*2–4-ий тиждень*) та дозрівання уцілілих (*2-ий місяць*), пролонгування аутоімунного процесу у зв'язку з їх надмірною проникністю (*віддалений період травми*);

- відтермінована апоптотична загибель клітин перифокальної зони та дистатних ділянок спинного мозку (*постаксономічний апоптоз*), у тому числі супраспінальних;
- організуючі проліферативні реакції раннього періоду травми за участю глії (*переважно астроцитарної*) та сполучнотканинних елементів;
- поступова елімінація спінального шоку, формування надмірної збудливості мотонейронів та нейронів заднього рогу з виникненням спастичності, хронічного больового синдрому та регіонарної вегетативної дизрефлексії;
- ремієлінізація, спраутинг аксонів, налагодження альтернативних полісинаптичних шляхів проведення збудження з використанням пропріоспінальних нейронів, регенераційний ріст аксонів через або повз зону травми;
- організація зони травми з формуванням змішаного гліо-фіброзного рубця (або кисти), його ущільненням, зменшенням регіонарної перфузії, формуванням локальної гіпоксії, вторинною демієлінізацією та дегенерацією аксонів;
- відтермінована загибель денервованих мотонейронів нижче рівня травми, у тому числі ексайтотоксична, з формуванням хронічної прогресуючої мієлопатії [60];
- поширення запальних реакцій на тканину головного мозку, дисфункція та загибель нейронів гіпокампу, кори головного мозку, лімбічної системи, таламусу, що обумовлює когнітивні та емоційно-мотиваційні розлади [50].

Вказані процеси регулюються широким спектром факторів міжклітинної взаємодії — цитокінів IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-13, IP10/CXCL10 (*interferon gamma-induced protein 10/'C-X-C' motif chemokine 10*), TNF α , LIF (*leukemia inhibitory factor*), INF γ (*interferon γ*), MIP1 α (*macrophage inflammatory protein 1 α*), MIP1 β , MCP1/CCL2 (*monocyte chemoattractant protein 1 / chemokine ('C-C' motif) ligand 2*) [58], факторів росту NGF, BDNF, NT-3 (*neurotrophin 3*) [61], EGF, aFGF, bFGF, PDGF (*platelet-derived growth factor*), IGF (*insulin-like growth factor*), TGF β (*transforming growth factor β*), ефринів, молекул адгезії (NCAM [*neuronal cell*

adhesion molecule], *L1/NgCAM* [*L1 family neuron-glia cell adhesion molecule*], кадгеринів, протокадгеринів, інтегринів), нейромедіаторів, рецепторів, елементів сигнальної трансдукції, факторів транскрипції, апарату епігенетичної трансформації експресії, у тому числі редагування пре-мРНК, можливо, накопичення мутацій [51, 62]. Молекулярно-генетичні реакції при спінальній травмі, завдяки значній кількості їх учасників, є об'єктом системного топологічного аналізу.

Механізми функціональної регенерації при ХСМТ включають перелаштування топології нейрональних мереж рухової системи на супраспінальному та спінальному рівнях, за участю пропріоспінальних нейронів [51, 63]. До причин гальмування регенерації уражених аксонів відносять апоптотичну елімінацію тіл нейронів, пригнічення утворення клітин олігодендроцитів у тканині спинного мозку, експресію у зоні рубця найрізноманітніших репелентів аксональних конусів росту, серед яких провідна роль належить залишкам мієліну та хондроїтин-сульфатним протеогліканам, низці нейроонтогенетичних факторів [63–65].

З точки зору динаміки відновлення рефлекторної активності виділяють 4 фази ХСМТ (наводимо за [66]):

1) Фаза арефлексії/гіпорефлексії (*перша доба*); проявляється відсутністю глибоких сухожилкових рефлексів нижче рівня ураження, в'ялим паралічем; характерне поступове відновлення шкірних полісинаптичних рефлексів — бульбокавернозного, кремастерного, анального; поява особливого виду рефлекторної реакції стопи при її підшововому дугоподібному подразненні від п'яtkової ділянки по латеральному краю до головки V метатарзальної кістки і впоперек до головки I метатарзальної кістки (*так звана відтермінована підшовова відповідь — 'delayed plantar response', симптом, відмінний від симптому Бабінського*). Фаза є наслідком руйнування значної кількості низхідних [67] проєкцій на мотонейрони, відтак — вимкнення механізму серотонін/норадренергічного підтримання збудливості мотонейронів (*n. 1.2*).

2) Фаза поступового (2–4-та доба) відновлення глибоких сухожилкових (не у всіх хворих), шкірних (бульбокавернозного, кремастерного та анального), а також електронейрографічного Н-рефлексу з великогомілкового нерва; характерна поява симптому Бабінського, особливо у пацієнтів похилого віку за повного поперечного ураження спинного мозку. Ключовий патофізіологічний механізм — денерваційна гіперчутливість мотонейронів нижче рівня травми до збуджуючих синаптичних впливів, внаслідок пригнічення утилізації збуджуючих медіаторів із синаптичної щілини, підвищення експресії та зміна чутливості відповідних рецепторів на постсинаптичній поверхні (п. 1.4).

3) фаза формування типової клінічної картини центрального парезу (4–5-та доба — кінець 1-го місяця); характерне збільшення амплітуди сухожилкових рефлексів нижче рівня травми, симптому Бабінського на тлі поступового зникнення відтермінованої підшвової відповіді у більшості пацієнтів, формування вегетативної дисфункції. При цьому спостерігають зменшення амплітуди та збільшення латентного періоду Н-рефлексу з великогомілкового нерва, що, ймовірно, обумовлено трансформацією сегментарних нейрональних мереж внаслідок їх залучення до формування альтернативних шляхів передачі супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони (п. 1.4.6). В основі вказаних процесів лежать синаптичні та екстрасинаптичні механізми пластичності нервової тканини (п. 1.4.6), які стосуються сегментарних інтернейронів, пропріоспінальних нейронів, первинних аферентів спинного мозку, мотонейронів, супраспінальних нейронів [51].

4) Формування вираженої посттравматичної спастичності, хронічного больового синдрому, вегетативної дисфункції на тлі потенційного регенераційного процесу (2–12-ий місяць); характерне зникнення відтермінованої підшвової відповіді; суттєве підвищення сухожилкових рефлексів та Н-рефлексу з великогомілкового нерва, симптому Бабінського, виникнення ряду продуктивних симптомів, характерних для синдрому спастичності та хронічного больового синдрому (клонусів, судом, спінальних автоматизмів, міжкінцівкової альтернації, алодинії, гіперестезії тощо).

1.1.4. Відкрита проникна ХСМТ.

У даний час на тлі військових дій та зростання злочинності спостерігається реактуалізація рідкісних видів ХСМТ, передусім, вогнепальних та мінно-вибухових уражень. Відкрита проникна ХСМТ — неоднорідна група відмінних у етіологічному та епідеміологічному плані варіантів спінальної травми. У мирний час превалюючою причиною цього виду травми є вогнепальні ураження ((13–17) % усіх випадків спінальної травми мирного часу — [68]), рідко — ножові та інші поранення [69–71]; травма характерна для чоловіків молодого віку [69, 72] з тенденцією до зростання частоти у жінок [73]; випадки проникних уражень спинного мозку у дітей — казуїстичні [74]. Поширеність того чи іншого варіанту травми має регіонарну та вікову специфіку. Приміром, у підлітків Південноафриканського регіону до кінця 70-х років минулого сторіччя ножове ураження складало 25 % проникної спінальної травми [75], у США станом на 1993 рік — 11% [76]. У дітей описано випадки травмування спинного мозку уламками скла, олівцями, цвяхами, велосипедними шпирцями [74, 77].

Відкрите ураження хребта і спинного мозку більш характерне для військового часу [78–81], частка сліпих уламкових уражень мозку у структурі бойової травми зростає [80]. За даними аналізу результатів надання спеціалізованої медичної допомоги постраждалим у зоні проведення антитерористичної операції травму хребта виявляють у 4,67 % випадків мінно-вибухового ураження [82].

Патофізіологічний механізм ураження спинного мозку при проникній ХСМТ включає пряму механічну дію, комоційний (*'concussive'* — *шокуючий*) та кавітаційний компоненти [68]. Клінічна картина залежить від локалізації, клінічного варіанту ураження, темпу розвитку компресії спинного мозку, вікових, статевих та інших особливостей [81]. Зважаючи на низьку частоту травми, тактика ведення таких хворих досі залишається невідлагодженою [70]; загалом у ранньому та гострому періоді вона включає типові спеціалізовані нейрохірургічні втручання (*n. 1.1.2*), показом для проведення яких у переважній більшості випадків є стан клінічно значимого стиснення спинного мозку та ліквореї [41, 80,

81]; ефективність хірургічного лікування оцінюється за динамікою стану хворого, ступенем регресу неврологічної та супутньої симптоматики.

Погіршення перебігу ХСМТ у зв'язку з персистенцією стороннього тіла у каналі хребта доведено багатьма клінічними спостереженнями: N.L. Karlins та співавтори (1992) [83] описали значний регрес неврологічного дефіциту у 21-річного пацієнта після видалення уламка леза ножа з грудного відділу хребта; R.J.M. Groen та співавтори (2002) [84] — випадок персистенції шипа електричного ската у тілі хребця Th₈, видалення якого через 4 тиж супроводжувалося регресом больового синдрому та розладів чутливості; N.O. Karim та співавтори (1986) [85] — випадок відтермінованої радикулопатії, викликаной міграцією стороннього тіла з рівня T₁₁–T₁₂ до рівня L₄–L₅, що регресувала після його видалення. Очевидно, в усіх подібних випадках має місце тривалий механічний вплив стороннього тіла на спинний мозок; інші причини поглиблення неврологічного дефіциту пов'язують з розвитком інфекційного процесу, формуванням напруженої посттравматичної кисти [86], специфічними реакціями тканини мозку на матеріал стороннього тіла. Стосовно останнього відомо, що мідь провокує виражений некроз та рубцювання прилеглої тканини мозку [87], срібло — слабшу, однак значну тканинну відповідь [88], нікель та олово — помірну, золото та платина — мінімальну [89]; сталь залежно від хімічного складу викликає реакції різної інтенсивності, обумовлює інфільтрацію прилеглих тканин окислами заліза [90]. При цьому ступінь негативного впливу механічної дії стороннього тіла на перебіг ХСМТ залишається слабо вивченим.

1.2. Особливості функціональної анатомії спинного мозку

Тіла нейронів спинного мозку на поперечному зрізі формують макроскопічно виявну сіру речовину, мієлінізовані відростки — білу. Загалом, задні роги сірої речовини розглядають як сукупність інтернейронів та других нейронів шляхів передачі чутливості, передні — як сукупність рухових нейронів (*надалі* —

мотонейронів) та інтернейронів, бічні — як сукупність центральних нейронів вегетативної нервової системи. Більш точною є цитоархітектонічна регіоналізація сірої речовини спинного мозку ссавців, запропонована В. Rexed (1952) [91], згідно з якою виділяють 10 шарів, що отримали назву пластин.

Загальна кількість нейронів спинного мозку собаки складає ~10 млн [92], людини — ~13,5 млн, причому кількість нервових клітин переднього рогу однієї половини спинного мозку — 100 тис. [92], у передньому розі VII-го грудного сегменту — 1500 нейронів. У порівнянні із загальною кількістю нейронів центральної нервової системи (ЦНС) у 100 млрд (10^{11}), клітин глії та ендотеліоцитів мозку, відповідно — 100 та 25 млрд [93–96], числом клітин людського тіла ($\sim 3,72 \times 10^{13}$ [97]), кількість мотонейронів мізерна. Приміром, у макака кількість мотонейронів, що іннервують той чи інший м'яз верхньої кінцівки коливається у межах від 14 (*m. extensor pollicis longus* C_8-T_1) до 1271 (*m. triceps brachii*, C_6-T_1), в середньому — кілька сотень на 1 м'яз, що відповідає даним, отриманим для людини [98].

Мотонейрони є унікальними клітинами за багатьма параметрами [98, 99]. Середній діаметр тіла мотонейрона коливається в межах 20–100 мкм, що є одним з найбільших показників серед усіх нейронів ЦНС. Спінальний мотонейрон зрілої кішки отримує 50–140 тис. синапсів [98]. На дендритне дерево припадає 97 % площі поверхні середньостатистичного мотонейрона кішки, на головний стовбур — 61 %, на сумарну площу постсинаптичних мембран дендритів — 12–33% [99]. Близько 85–95% усіх синапсів на поверхні спінальних мотонейронів щура та кішки — глутамат-, ГАМК- чи гліцинергічні [99]. Більш 93 % синапсів розташовані на поверхні дендритів; 69 % поверхні дендрита вкрита гальмівними ГАМК- та гліцинергічними терміналями, 18 % — глутаматергічними; за іншими даними, близько 60% синапсів на поверхні дендритів мотонейронів гальмівні, 30 % — глутаматергічні [99]; кількість серотонінергічних терміналей 1,5 тис. [100], норадренергічних — ~1000 [98].

Переважає більшість низхідних шляхів зрілого щура (*кірково-спинномозковий, червоноядерно-спинномозковий, присінково-спинномозковий*) на

поперековому рівні містять глутаматергічні волокна; 59 % ретикулярно–спинномозкового шляху на цьому ж рівні — глутаматергічні, 20 % — ГАМК–ергічні, 20 % — нез'ясованої медіаторної природи (*ні глутамат, ані ГАМК/гліцини чи серотонінергічні*) [101, 102]. Більшість волокон, що проходять через медіальний поздовжній пучок (*fasc. longitudinalis medialis*) та каудальну порцію вентролатеральної частини довгастого мозку (*caudal ventrolateral medulla*) щура, на рівні поперекового відділу ідентифікують як глутаматергічні ((60–80) %), ГАМК- та гліцинергічних волокон не більше 23 %, волокон, що експресують маркери обох фенотипів (*VGLUT та VGAT*) — 12% [103].

Функціональна архітектура рухової системи, участь у ній кори головного мозку та мозочка детально оглянуті нами у попередніх роботах [51, 104], у лапідарному викладі включає три осі: регіонарну пропріоспінальну (*сегментарна та полісегментарна рефлекторна регуляція активності рухових одиниць; спінальний центральний генератор рухових патернів*); автоматичну супраспінальну (*сукупність супраспінальних та спінальних центрів, що містять інформацію про увесь набір типових автоматизованих рухових патернів різної тривалості, з яких можливе синтезування будь-якого руху у напіваавтоматичному режимі, тобто з мінімальною участю кіркових впливів на вершині функціональної ієрархії*); довільну пряму кірково-спинномозкову (*усвідомлене конструювання рухів, активності еферентної ланки рухової системи шляхом прямих впливів через однойменний шлях*). Будь-яка рухова чи позна активність м'язового апарату є результатом континуального поєднання роботи цих трьох осей.

Мотонейрони перебувають під впливом трьох незалежних медіаторних впливів, суперпозиція яких визначає особливості поточної активності відповідних рухових одиниць: швидких збуджуючих (*глутамат; джерело — нейрони усіх трьох осей*), швидких гальмівних (*ГАМК/гліцин; джерело — нейрони усіх трьох осей*), модулюючих (*швидкі — серотонін, норадреналін, дофамін, ацетилхолін; повільні — пептиди, АТФ, аденозин тощо; джерела — супраспінальні ядра, елементи другої осі*) [51].

Ізольована активація швидких збуджуючих синапсів (наприклад, кірково-спинномозкового, ретикуло-спинномозкового шляху) не призводить до генерування потенціалу дії (ПД) мотонейроном, його чутливість до таких точних впливів забезпечується паралельною серотонін/норадренергічною системою підтримання збудливості мотонейрона. Електрофізіологічним еквівалентом роботи цієї системи є генерування так званих плато-потенціалів у відповідь на синаптичні серотонін/норадренергічні впливи на мотонейрон. Механізм генерування плато-потенціалів базується на існуванні серотонін/норадреналін- та потенціалзалежних натрієвих та кальцієвих дендритичних персистуючих вхідних струмів (*persistent inward currents, PICs*) [105], основними компонентами яких є тетродотоксин-чутливий персистуючий натрієвий вхідний струм та низькопороговий повільноінактивувальний німодипін-чутливий кальцієвий вхідний струм L-типу ($Ca_v1.3$) [106]. В нормі, активуючись у підпороговому діапазоні деполяризації мембрани мотонейрона, PIC значно підсилюють ефект швидких надпорогових збуджуючих впливів: деполяризувавшись до рівня плато, мотонейрон протягом багатьох секунд продукує самопідтримувальне розрядження у вигляді пачок з сотень ПД, необхідне для формування достатнього за інтенсивністю збуджуючого електричного впливу на м'яз. Таким чином, незважаючи на катастрофічну біометричну різницю між мотонейроном та сукупністю іннервованих ним посмугованих м'язевих волокон, дискретні збуджуючі моносинаптичні входи на мотонейрон можуть бути результативними стосовно продукції рухової активності.

Ключову роль у виникненні PIC відіграє активація на мембрані дендриту мотонейрона рецепторів серотоніну та норадреналіну супраспінальними волокнами аналогічного медіаторного фенотипу [106]. Отже, здійснення рухової активності потребує злагодженої функції швидких збуджуючих (*глутаматергічних*), гальмівних (*ГАМК/гліцинергічних*) та модулюючих (*серотонін/норадренергічних*) супраспінальних проєктивних систем — елементів трьох перелічених вище осей. Аналогічний глобальний механізм забезпечує тонус

м'язів у спокої, позні антигравітаційні реакції, зміни м'язового тону під час сну тощо [51].

Стовбурові ядра — ключові елементи другої осі рухової системи — включають: мезенцефальну локомоторну область, локомоторну смужку стовбура, ніжково–мостове ядро (*pedunculo–pontine nucleus*), латеродорзальне ядро покриву (*nucl. laterodorsalis tegmenti, laterodorsal tegmental nucleus*), мезопонтинне ростромедіальне ядро покриву, вентральне поле покриву, дорзальну область покриву, субталамічне ядро, діенцефальну (*субталамічну, гіпоталамічну*) локомоторну область, центральну сіру речовину середнього мозку [51].

У плануванні, формуванні та здійсненні рухового акту відомо роль відіграють базальні ядра та чорна речовина, мозочково–оливарний комплекс, лімбіко–гіпоталамічний комплекс і орексинергічні нейрони гіпоталамуса [51, 104].

Онтогенез спинного мозку на даний час активно вивчається, його механізми у багатьох аспектах аналогічні механізмам пластичності при травмі спинного мозку [51, 107–109].

1.3. Явище спастичності: епідеміологія, клініка та верифікація

Більшість відомих інвалідизуючих уражень головного та спинного мозку супроводжуються специфічним дефіцитом рухової активності — центральним парезом, одним з проявів якого є синдром спастичності. Прояви спастичності виявляють у 85 % хворих з розсіяним склерозом [110], 35 % хворих, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу з персистуючою геміплегією [111], (72–91) % хворих з дитячим церебральним паралічем [112], (45–78) % спінальних хворих [113–118], причому у дітей до 5 років — у 61 % випадків [119], тяжкі форми з розвитком контрактур у паретичних кінцівках протягом 1-го року після травми — у 11–43 % випадків [120]. Спастичність є проявом ряду орфанних

захворювань, наприклад, різних форм спадкової спастичної параплегії ((5–18) випадків на 100 тис. населення) [121, 122].

Спастичність будь-якої етіології є фактором, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів [123, 124]. У світі поширеність спастичності становить більше 12 млн осіб, у США — 500 тис. [125, 126]; за нашими підрахунками, виходячи з наявних епідеміологічних даних для кожного з означених видів патології, загальна кількість хворих з виразним центральним парезом та явищами спастичності в Україні становить не менше 100 тис. осіб з тенденцією до зростання.

Найбільш часто цитоване визначення спастичності сформульовано J.W. Lance (1980): спастичність — це розлад функції денервованої еферентної ланки рухового апарату, для якого характерне посилення рефлексів розтягу (*міотатичних рефлексів*), що обумовлено надмірною збудливістю нейронального апарату спинного мозку і є компонентом синдрому центрального парезу [127–129].

Зведення явища спастичності до констатації її статичного прояву — гіпертонусу (*напруженості*) м'язів у спокої — помилкове: ізольоване підвищення тону м'язів (*без супунтих проявів спінальної гіперрефлексії*) обумовлюється патологією м'язової системи і не розглядається у контексті синдрому спастичності [130, 131]. Диференційним критерієм у таких випадках є залежність сили опору м'язу від швидкості його розтягу — характерна особливість міотатичних рефлексів [132].

Відсутня єдина точка зору щодо класифікаційного рангу спастичності: вузьке розуміння феномену як окремого симптому обґрунтовують наявністю випадків його ізольованої від центрального парезу маніфестації [129]. Водночас, у деяких авторів наявні тенденції до широкого, синдромологічного кваліфікування феномену у вигляді термінів "спастична гіпертонія" (*до якої, окрім інших продуктивних симптомів включають спастичність у вузькому розумінні*) чи "спастична дистонія" [133, 134].

Класичний, цілком актуальний на даний час інструмент оцінки спастичності — шкала В. Ashworth (1964) — ґрунтується на суб'єктивному критерію: силі опору м'язів при здійсненні пасивних рухів у відповідному суглобі [132, 135–136]. Шкала, часто у модифікованому вигляді, успішно використовується як у клініці [116, 129, 137–139], так і в умовах експерименту [140–142].

У літературі прослідковується прихильне ставлення до електронейроміографії (ЕНМГ), як більш об'єктивного засобу верифікації спастичності. Найбільш часто досліджуваними ЕНМГ-феноменами при прямій стимуляції рухового нерва є М-відповідь та Н-рефлекс (*Hoffmann's reflex*) [143–145]. М-відповідь — електричний еквівалент збудження м'язу у відповідь на поодинокі імпульсну стимуляцію рухових α -волокон, реєструється із затримкою — часом, необхідним для ортодромного розповсюдження імпульсу та збудження м'язу [144, 146–149]. Н-рефлекс виникає внаслідок імпульсного електричного подразнення пропріоцептивних Ia-волокон змішаного нерва, моносинаптичної передачі збудження на гомонімні мотонейрони і електричного збудження гомонімного м'язу [150]. Дуга Н-рефлексу, за виключенням периферичної пропріоцептивної ланки, аналогічна міотатичному рефлексу [150, 151]. При викликанні Н-рефлексу реєструють спершу М-хвилю, згодом — Н-хвилю. Затримка у часі від моменту подразнення пропріоцептивних волокон до реєстрації Н-хвилі більша, ніж у М-хвилі, співвідношення їх амплітуд (*H/M-ratio*) відображає стан ланок рефлекторної дуги: чим більше це співвідношення, тим більший ступінь збудливості сегментарного рухового апарату спинного мозку, що характерно для спастичності [148, 152–156]. Важливо, що між рівнем спастичності, оціненим за шкалою Ashworth, та величиною співвідношення Н/М, існує слабка додатна кореляція ($r=0,51$) [140]. І все ж, слід пам'ятати про низьку точність ЕНМГ-методу верифікації спастичності, що обумовлено сумою суб'єктивних моментів: середня величина індивідуальних та часових варіацій показника Н/М у клінічних та експериментальних умовах може сягати, відповідно, 21,3 % та 12,8 % [157]. Отже, на даний час спастичність, попри

очевидну простоту клінічної ідентифікації, залишається розладом, важким для прецизійного дослідження [116].

Для спастичного парезу характерні своєрідні зміни м'язового апарату [106, 158]: у розпал спастичного синдрому м'яз різниться від звичайного наявністю більшої кількості швидких волокон, швидкою втомлюваністю, площа його поперечного перерізу додатньо корелює зі ступенем спастичності; при тривалому перебігу спостерігається виснаження та дегенерація нервово-м'язового апарату, загибель окремих мотонейронів та розпад рухових одиниць [51, 158].

1.4. Механізми спастичності при ХСМТ

Протягом тривалого часу у якості ключових механізмів спастичності розглядали: підвищення збудливості у системі γ -петлі та дефіцит постстимуляційної депресії, дефіцит постактиваційної депресії, дефіцит пресинаптичного гальмування, пригнічення дисинаптичного реципрокного Ia-залежного гальмування мотонейронів контралатеральних м'язів-антагоністів, пригнічення зворотнього гальмування через клітини Реншоу, пригнічення аутогенного Ib-залежного гальмування [106, 159–165]. На даний час увага більшості дослідників проблеми спрямована на розкриття мережевих та молекулярно-генетичних механізмів тривалого зростання збудливості мотонейронів при спастичності.

1.4.1. Глутаматергічна система при синдромі спастичності.

Зважаючи на збуджуючу природу більшості низхідних та сегментарних впливів на мотонейрони [98, 102, 103] (*n. 1.2*), припущення щодо ролі глутаматергічної системи у формуванні синдрому спастичності висловлювалися протягом тривалого часу, що стимулювало проведення відповідних досліджень

[166]. Попри превалювання в сучасній теорії спастичності серотонін/норадренергічної гіпотези, роль глутаматергічних механізмів, особливо на ранніх етапах патогенезу спастичності при травмі спинного мозку, може виявитися вирішальною.

Мотонейрони експресують різні типи рецепторів глутамату; в області пластини IX інтенсивність експресії субодиниць AMPA-рецепторів вдвічі нижча, ніж у пластині II; субодиниці кайнатних та NMDA-рецепторів (*NMDAR1* і *NMDAR2A*) експресують мотонейрони поперекового (каїнатні *GluR5* та *KA1* [*kainate receptor 1*]) та шийного (каїнатні *GluR5*, *GluR6*, *GluR7* та *KA2*) відділу (оглянуто у [99]). Експресія має видову специфіку: мотонейрони зрілого щура експресують субодиниці AMPA- і NMDA-рецепторів зі схожою інтенсивністю, експресія субодиниць кайнатних рецепторів суттєво нижча; у кролів схожими значеннями характеризується експресія субодиниць AMPA і кайнатних рецепторів, експресія NMDA-рецепторів — менш інтенсивна (оглянуто у [99]). Глутаматергічні аференти Ia, Ib, II і III передають на мотонейрони впливи через активацію AMPA-рецепторів; сегментарні інтернейрони — через NMDA- та AMPA-рецептори [99]. Мотонейрони експресують метаботропні рецептори глутамату групи I, їх активація супроводжується тривалими змінами проникності постсинаптичної мембрани, деполяризацією (оглянуто у [99]).

У генеруванні плато-деполяризації мотонейронів може відігравати важливу роль NMDA-залежний компонент кальцієвого струму [106], на тлі синдрому спастичності в мотонейронах, розташованих нижче рівня травми спинного мозку, спостерігають збільшення експресії субодиниць NMDA-рецепторів [166], тоді як експресія субодиниць іонотропних каналів $Ca_v1.3$ і $Na_v1.6$ не змінюється. При цьому експресія білкових факторів, що беруть участь у регуляції внутрішньоклітинного транспорту субодиниць, їх інтеграцію в цитолему, кінетику і провідність $Ca_v1.3$ і $Na_v1.6$, суттєво змінена.

Мотонейрони інтактного спинного мозку ссавців експресують потенціал-залежні натрієві канали $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.6$ та $Na_v1.7$, найінтенсивніше — $Na_v1.1$ та $Na_v1.6$; уже через 15 діб (і до 60-ї доби включно) після спінальної

травми (повний перетин на рівні T_{8-9} , зрілі щури–самки) спостерігають підвищення протеолітичного розщеплення 250 кДа форми α -субодиниці $Na_v1.6$ до форми з молекулярною масою 120 кДа, яка у нормальних умовах становить міноритарну частку усіх молекул іонного каналу [167]. У якості протеази виступає кальпайн, активність якого визначається цитоплазматичною концентрацією Ca^{2+} , збільшення якої при спастичності обумовлюється провідністю PIS-каналів, що генерують плато-деполяризацію мотонейронів.

У експресії AMPA-рецепторів та формуванні їх властивостей важливе значення має механізм редагування пре-мРНК, зокрема деамінування аденіну до інозину, який формує міцні нековалентні зв'язки з цитозином (*a ne з урацилом*), отже розцінюється молекулярним апаратом трансляції як гуанін. Цей варіант деамінування здійснюється деаміназою ADAR2 (*adenine deaminase acting on RNA 2*) — членом суперсімейства деаміназ, каталітичний домен якої містить іон цинку та молекулу інозитол-гексакісфосфату (*IP6, inositol hexakisphosphate, фітинова кислота*). Відомо більш ніж 12 тис. сайтів деамінування аденіну, більшість з яких — у некодуючих ділянках геному; загальне число А–І-модифікацій у еукаріотичному транскриптомі сягає сотень мільйонів [168], суттєво різняться поміж тканинами організму людини та у межах людської популяції [169]. А–І-модифікування відіграє важливу роль у онтогенезі, функції та патології ЦНС, інших систем та органів [168, 170–177], збільшуючи поліморфність кінцевих продуктів експресії того чи іншого гена. Активність ADAR залежить від посттрансляційних модифікацій та компартиментизації, взаємодії з іншими регуляторними білками [168], наявності кофакторів (Zn^{2+} , *IP6*, *SUMO* — *small ubiquitin-related modifiers*); поліморфізму пре-мРНК, метилювання сайтів деамінування та доступності субстрату, закриття потенційних точок деамінування комплементарними малими РНК, редагування власної пре-мРНК [178]. У функції спинного мозку провідна роль належить ADAR2, експресія [179] та активність [178] ферменту зменшується нижче рівня травми.

У експресії AMPA-каналів встановлена роль R/G- та Q/R-редагування. R/G-редагування — точкове деамінування аденозину пре-мРНК GluR2, GluR3 та

GluR4 у ділянці, що кодує зовнішньоклітинну частину AMPA-рецептора, внаслідок чого кодон аргініну ($-R-$, або $-AGA-$) трансформується у кодон $-IGA-$, який ідентифікується системою трансляції як $-CGA-$ (гліцин, $-G-$). Редагування характерне для триплету 764-ї (GluR2), 769-ї (GluR3) або 765-ї (GluR4) амінокислоти [180]. Q/R-редагування — деамінування аденозину у триплеті $-CAG-$ ($-Q-$, глутамін) з утворенням інозину ($-CIG-$), який ідентифікується системою трансляції як триплет аргініну ($-R-$; $-CGG-$). Такий механізм реалізується стосовно 607-й позиції первинної амінокислотної послідовності (пороутворююча трансмембранна ділянка молекули) пре-мРНК GluR2, внаслідок чого канали за участю редагованої GluR2 мають нижчу проникність до іонів кальцію. У випадку пригнічення чи повного виключення ADAR2-залежного редагування нейрони ЦНС експресують форму GluR2, що забезпечує значну проникність для іонів кальцію; практично усі нейрони зрілої ЦНС експресують Q-форму GluR2 [170, 171, 175, 177]. Q/R-редагування характерно також і для пре-мРНК кайнатних рецепторів GluK1 (636-та амінокислота, трансмембранний домен) та GluK2 (612-та амінокислота, трансмембранний домен). Редагування призводить до зміни кальцієвої проникності каналів, чутливості рецептора до поліамінів та деяких видів жирних кислот [180]. Для першого трансмембранного домену кайнатного рецептора GluK2 характерні ще два варіанти аналогічного пре-мРНК-редагування: I/V (567-ма позиція амінокислотної послідовності, зміна кодону ізолейцину [$-ATT-$] до триплету $-ITT-$ [валін]) та Y/C (571-а позиція амінокислотної послідовності, зміна кодону тирозину [$-TAC-$] до триплету $-TIC-$ [цистеїн]); призводить до певних змін електрофізіологічних властивостей рецепторів, клітинні, мережеві та поведінкові кореляти яких нез'ясовано [180]. Редагування торкається пре-мРНК кальцієвих каналів $Ca_v1.3$, калієвих каналів $K_v1.1$ (I/V-редагування; ізолейцин→валін, пришвидшення реактивації рецептора після взаємодії з лігандом, реполяризації нейрона, утруднення експресії рецептора), $\alpha 3$ -субодиниці ГАМК_A (зміна трансляції кодону ізолейцину у метіонін, полегшення деградації вказаної субодиниці, заміщення ГАМК_A $\alpha 1$ -вмісними формами) [177].

У вогнищі забиття спинного мозку та прилеглих ділянках протягом 1-го місяця після травми спостерігають суттєве зниження R/G-редагування пре-мРНК GluR2 у кодоні 764-ої амінокислоти обох сплайсингових ізоформ ("*Flip*" і "*Flop*"). Зниження і часткове відновлення до 30-ї доби спостерігають стосовно R/G-редагування "*Flip*"-ізоформи GluR3 та GluR4 [178]. Зниження редагування призводить до уповільнення ресенситизації GluR2-вмісних АМРА-рецепторів, відтак — до зниження величини глутаматзалежної дії на постсинаптичну мембрану, однак не впливає на кальцієву проникність, що, на думку авторів, обумовлює зменшення активності глутаматзалежної пластичності нейрональних мереж спинного мозку [178]. У досліджуваній зоні травмованого спинного мозку превалювала експресія "*Flip*"-ізоформ GluR2, GluR3 та GluR4, причому для "*Flip*"-ізоформи GluR2 характерно подовження фази десенситизації.

Інші дані щодо стану глутаматергічної системи при спастичності — фрагментарні. Через 3 міс після повного перетину спинного мозку щура на рівні T₉ експресія мРНК метаботропного рецептора mGluR1 у мотонейронах каудальніше рівня травми достовірно зменшена [158]. Правобічний половинний перетин спинного мозку щура на шийному рівні призводить до 16-разового збільшення експресії мРНК NMDA-рецепторів мотонейронами діафрагмального нерва станом на 21-шу добу дослідження [181].

1.4.2. Серотонінергічна система при синдромі спастичності.

У випадку спастичності мотонейрони набувають здатності генерувати плато-подібні деполяризаційні потенціали незалежно від серотонін/норадренергічних супраспінальних впливів [98], найімовірніше, у відповідь на глутаматергічну стимуляцію сегментарними аферентами спинного мозку [106]. У людини прямі дані стосовно ролі мотонейрональних плато-потенціалів у нормі та при спастичності за очевидних технічних причин відсутні, що обумовлює стримане відношення багатьох авторів до такого механізму патогенезу спастичності [128].

Опосередковані спостереження свідчать, що на тлі спастичності має місце дефіцит швидкого постсинаптичного гальмування при екстероцептивній стимуляції (див. п. 1.4), його заміщення тривалими (~ 1 сек) NMDA-залежними збуджуючими постсинаптичними потенціалами (ЗПСП) дендритної мембрани мотонейронів, що виражається зростанням частоти генерування ними ПД. Оскільки для відкриття $Ca_v1.3$ тривалість деполяризації повинна складати не менше 0,5 с, причиною генерування пачок ПД у цьому випадку можна вважати NMDA-залежну плато-деполяризацію мотонейронів [106].

Тіла серотонінергічних нейронів зосереджені у ядрах шва (*nucl. raphes magnus, nucl. raphes obscurus, nucl. raphes pallidus*), ростральній вентромедіальній частині ретикулярної формації стовбура (*nucl. reticularis magnocellularis, nucl. paragigantocellularis pars lateralis, паранірамідна область*), а також у дугоподібному ядрі (*nucl. arcuatus*) ретикулярної формації довгастого мозку [182, 183]. Серотонін-продукуючі ядра отримують моносинаптичні проєкції від нейронів навколоводопровідної сірої речовини, парабрахіальних ядер, ядра ложа кінцевої стрічки (*'bed nucleus of stria terminalis'*), центрального ядра мигдалевидного комплексу, ядер гіпоталамуса, інших ділянок великого мозку, заднього рогу і проміжної частини сірої речовини спинного мозку [183]; серотонінергічні волокна проходять у товщі спинного мозку у складі переднього та бічного канатику, їх кількість більша у поперековому відділі у порівнянні з шийним [130]. У людини серотонінергічні терміналі переважають у передньому розі поблизу мотонейронів та у товщі пластини II заднього рогу; джерело серотонінергічних проєкцій на мотонейрони, в основному — *nucl. raphes obscurus* та *nucl. raphes pallidus*, волокна локалізовані у вентромедіальній частині білої речовини спинного мозку [183]. Кількість серотонінергічних волокон у передньому розі сегменту L₇ дорослої кішки становить близько 55–110 млн.; кількість синаптичних бутонів (*варикозитатних розширень волокна, що містять везикули з медіатором*) на 1 волокно — 4 тис., кількість молекул серотоніну у кожному бутоні — близько 3–6 мМ [184]. На один мотонейрон поперекового відділу зрілої кішки припадає близько 1500 серотонінергічних синапсів [100], що

перевищує кількість швидких синапсів від аферентів Ia [98]. Мотонейрони м'язів дистальних відділів кінцівок отримують менше серотонінергічних входів [185], шийні мотонейрони дорослої кішки отримують на 30 % менше серотонінергічних синапсів, ніж норадренергічних.

Рецептори серотоніну експресуються на мембранах аксональних терміналей, тілах нейронів I, II, VIII та IX пластин сірої речовини спинного мозку [186]. Відомо 7 сімейств серотонінових рецепторів (5-НТ₁–5-НТ₇), мотонейрони експресують 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{1D}, 5-НТ_{2A}, 5-НТ_{2B}, 5-НТ_{2C}, 5-НТ_{5A} [182]. 5-НТ₁, 5-НТ₄, 5-НТ₅, 5-НТ₆, 5-НТ₇ у активному стані конформують ГТФ/ГДФ-зв'язуючу α -субодиницю G-білка, що спричиняє заміну ГДФ на ГТФ і звільнення субодиниці, яка активує аденилат-циклазу: цАМФ модулює проникність іонних каналів, активує протеїн-кіназу А та відповідний шлях сигнальної трансдукції. Активація 5-НТ₁ завдяки залученню субодиниці G_{i/o} (*i* — *inhibitory*, *o* — *other*) призводить до пригнічення аденилат-циклази та потенціал-залежних кальцієвих каналів, активації деяких калієвих каналів [186]. 5-НТ₂ (як і α_1 -адренорецептори) залучають субодиницю G_{q/11}, яка активує фосфоліпазу С, ініціюючи таким чином продукцію інозитол-3-фосфату (І-3Р) та диацилгліцеролу (*diacylglycerol*, DAG). І-3Р взаємодіє зі специфічними рецепторами мембран внутрішньоклітинних депо іонів кальцію, що призводить до його вивільнення, активації кальцій-кальмодулінових протеїнкіназ; DAG разом з іонами кальцію бере участь у активації протеїнкінази С. У сумі змінюється проникність каналів, що забезпечують плато–деполяризацію мембрани мотонейрона [186]. Найбільш поширеними на поверхні мотонейрона, очевидно, є рецептори 5-НТ_{2A} і 5-НТ_{2C} [106, 179, 187, 188]. Активованій 5-НТ_{2C} рецептор колокалізується з субодиницею NMDA рецептора GluN2A, полегшує його активацію шляхом залежного від кінази Src фосфорилування [186].

У мотонейронах серотонін, окрім активації РІС, пригнічує слабкі калієві струми, посилює залежні від гіперполяризації катіонні струми, збільшує частоту ПД шляхом пригнічення постгіперполяризаційних кальцій-залежних калієвих струмів [186]. Активація 5-НТ₂ на поверхні гальмівних інтернейронів Ia та Ib типу

полегшує Іа-залежне реципрокне та Іа/Іb-залежне нерцепрокне гальмування; активація G_i-асоційованих 5-НТ₁ (5-НТ_{1B}, 5-НТ_{1D}, 5-НТ_{1F}) на поверхні терміналей шкірних, м'язевих та високопорогових больових аферентів, а також збуджуючих інтернейронів пригнічує сегментарну передачу збудження від сенсорних входів до мотонейронів, у тому числі під час спастичних судом [106, 189].

Пре-мРНК 5-НТ_{2C} зазнає редагування деаміназою ADAR2 і, можливо, інтерферон-γ-залежною деаміназою ADAR1, у п'яти сайтах (A, B, C, D та E) п'ятнадцятинуклеотидної послідовності, що відповідає другій внутрішньоклітинній петлі рецептора [179, 190]. В залежності від комбінацій сайтів деамінування можливе утворення до 32-х варіантів мРНК і 24-го варіанта амінокислотної послідовності рецептора. Нередатований варіант володіє значною конституційною та ліганд-залежною активністю [191], редагування призводить до залежної від кількості редагованих сайтів зміни третинної структури рецептора, зменшення афінності до серотоніну та здатності до взаємодії з G-білком [179, 192, 193].

В нормі експресія та активність ADAR2 у тканині спинного мозку значна, за спінальної травми — суттєво зменшується, у тому числі, ймовірно, і у мотонейронах [178, 179], причому, як наслідок розвитку запального процесу [179]. Фосфоліпаза С, активність якої визначається у тому числі і трансдукцією через 5-НТ_{2C}, ініціює продукцію кофактору ADAR2 — інозитол-гексакісфосфату (IP₆; п. 1.4.1). У випадку значного зменшення рівня серотоніну у тканині спинного мозку (*спінальна травма*) сигнальна трансдукція через редаговані 5-НТ_{2C} рецептори і продукція IP₆ слабшає, формування активних форм ADAR2 суттєво знижується, що сприяє експресії мотонейронами конституційно активних форм 5-НТ_{2C}, зростанню активності фосфоліпази С. Попри активування фосфоліпази С (*також і NMDA-залежне*), збільшення загальної деамінуючої активності не відбувається, ймовірно, через зменшення експресії ADAR2.

Слід зауважити, що 5-НТ_{2C}-залежний механізм спастичності після спінальної травми розвивається повільно: зниження експресії ADAR2 реєструють на 8-му тижні після моделювання спінальної травми [179], збільшення експресії 5-НТ_{2C}

мотонейронами спостерігають не раніше 14-ї доби, при чому достовірне — не раніше 45-ї доби [194], додатню кореляцію з прогредієнтним ростом бального показника спастичності відмічають протягом 2-го тижня та протягом 30–45-ї доби, від'ємну — протягом 1-го тижня та 14–27-ї доби [194]; виникнення плато-подібних потенціалів в класичних роботах досліджували через 8 тижнів після спінальної травми на момент добре розвиненої спастичності [195], у інших роботах — через 6–12 тижнів [187] і загалом описують у межах кількох тижнів після спінальної травми [106].

У випадку повного перетину спинного мозку збільшення експресії 5-НТ_{2C} на поверхні клітинної мембрани відбувається попри незмінність кількості мРНК [194], що може бути пояснено зменшенням інтерналізації 5-НТ_{2C} [187]. При цьому найбільш інтенсивна експресія 5-НТ_{2C} характерна для тканини переднього рогу та пластин I і II, де їхня роль у формуванні посттравматичного больового синдрому нез'ясована. Загалом, на тлі спастичності при спінальній травмі частка конституційно активних форм 5-НТ_{2C} зростає від ~1 % до 4 %, із збільшенням чутливості до серотоніну у ~30 разів [194]. За аналогічних експериментальних умов нижче рівня ураження спостерігають суттєве підвищення експресії 5-НТ_{2A} нейронами аналогічних ділянок сірої речовини спинного мозку [188]. За іншими даними [158] через 3 міс після аналогічного ураження спинного мозку щура у мотонейронах нижче рівня травми експресія мРНК рецепторів 5-НТ_{1A} та 5-НТ_{2C} знижена, 5-НТ_{2A} — незмінена. Однобічний половинний перетин спинного мозку щура на шийному рівні призводить до восьмиразового збільшення експресії мРНК 5-НТ_{2A} мотонейронами діафрагмального нерва станом на 14-ту добу [181].

Отже, при спастичності вірогідна трансформація серетонінового рецепторного апарату мотонейронів у бік експресії конституційно активних і водночас надмірно чутливих до ліганду рецепторів 5-НТ_{2C} (*і, ймовірно, 5-НТ_{2A}*), що обумовлює полегшення генерування плато-потенціалів у відповідь на триваючу сегментарну стимуляцію аферентами спинного мозку.

1.4.3. Норадренергічна та дофамінергічна система при спастичності.

Низхідна норадренергічна система вивчена менш детально, найбільш ймовірними джерелами норадренергічних проєкцій на спінальні мотонейрони є стовбурові клітинні групи A5 (більшою мірою проєктується у бічний ріг), A6 (*nucl. coeruleus, nucl. subcoeruleus*; більшою мірою проєктується у задній ріг), A7 (більшою мірою проєктується у передній ріг, загальна частка волокон мала). Кількісні показники норадренергічних проєкцій співмірні серотонінергічним [196, 197]. Катехоламінергічні нейрони виявляють у інтактному спинному мозку зрілих щурів в основному на шийному (поблизу центрального каналу) та крижовому (задній ріг, проміжна область сірої речовини) рівні [198]. Значна кількість норадренергічних терміналей не формує синапсів з дендритами мотонейронів, чинячи, ймовірно, паракринний вплив [99].

Відомо 2 типи адренорецепторів (α і β) [199], мотонейрони ссавців експресують α_1 -адренорецептори, в невеликій кількості — окремі види α_2 -адренорецепторів [99]. Рецептори α_1 , як і 5-HT₂, передають сигнали у внутрішньоклітинне середовище через залучення субодиниці G_{q/11}, яка активує фосфоліпазу C, ініціюючи таким чином каскад кальцій-кальмодулінових протеїнкіназ та протеїнкінази C. Як результат — змінюється проникність іонних каналів мотонейрона, активуються персистуючі вхідні струми (PIC), виникає плато-деполяризація [200].

Формування синдрому посттравматичної спастичності супроводжується підвищенням активності норадренергічної передачі на сегментарному рівні; активація α_{1A} -адренорецепторів (*methoxamine, A61603*) полегшує розвиток кальцієвого компоненту PIC і судом м'язів хвоста, зворотні агоністи α_1 -адренорецепторів (*WB4010, празорин*) нівелюють цей ефект; активація α_2 -адренорецепторів (*clonidine, UK14303*) призводить до зменшення мотонейрональних судомо-активуючих ЗПСП [200]. Конституційною активністю володіють також і α_{1D} -адренорецептори [201].

Активація α_1 -адренорецепторів на поверхні гальмівних інтернейронів Ia та Ib типу полегшує Ia-залежну реципрокне та Ia/Ib-залежне нерцепрокне

гальмування; активація α_2 -адренорецепторів пригнічує передачу збудження від терміналей первинних аферентів I-го та II-го типу та деяких збуджуючих інтернейронів на мотонейрони, у тому числі на тлі синдрому спастичності [99, 106]. Важливо також, що активність α_1 -адренорецепторів нижче рівня травми спинного мозку, ймовірно, відіграє важливу роль у формуванні надмірної активності м'язу спорожнювача сечового міхура (*m. detrusor vesicae*) у контексті синдрому нейрогенного сечового міхура при експериментальній ХСМТ [202].

Очевидно, певну роль у формуванні спастичності відіграє також і дофамінергічна система. Дофамінергічні гіпоталамо–спинномозкові проєкції відіграють ключову роль у патогенезі т. зв. синдрому неспокійних (*втомлених*) ніг (*'restless legs syndrome'*), яким страждає (2–10) % людської популяції [203–205]. Супутню роль у виникненні синдрому відіграють дефіцит заліза та продукції деяких ендогенних опіоїдів, надмірна активність глутамат- та серотонінергічної систем, тривала гіпоксія, наявність певних поліморфізмів деяких генів [205]. Для розладу характерна поява перед сном неприємних відчуттів у нижніх кінцівках, які супроводжуються непереборним бажанням гомонімної рухової активності, під час якої неприємні відчуття притуплюються. Можливо ця патофізіологічна ситуація є проявом спряження супраспінальних антиноцицептивних та антитонічних впливів на спинний мозок, на противагу сегментарній інверсивності ноцицептивної та тонус-продукуючої систем.

1.4.4. Проблема продукції серотоніну, дофаміну та норадреналіну у тканині спинного мозку нижче рівня повного перетину

Розглянуті вище три медіаторні системи, на відміну від глутаматергічної та ГАМК/гліцинергічної, характеризуються супраспінальним розташуванням відповідних проєктивних нейронів. На даний час однозначна відповідь на питання щодо продукції вказаних медіаторів на рівні спинного мозку відсутня. Попри те, що рівні такої продукції теоретично можуть бути виключно мінімальними, в умовах високої афінності до ліганда конституційно активних рецепторів (у 30

разів вищої, ніж зазвичай [194]) продукція навіть невеликої кількості медіатора у тканині спинного мозку нижче рівня травми могла б суттєво впливати на формування спастичності, особливо при клінічно повних варіантах ХСМТ (AIS A).

Попередник серотоніну, амінокислота триптофан (як і валін, лейцин, та ізолейцин) потрапляє через гематоенцефалічний бар'єр завдяки спеціальному переноснику (*large neutral amino acid transporter, LAT*), поглинається нейронами ядер шва невідомим механізмом, гідроксильється триптофангідроксилазою 2 до 5-гідрокси-L-триптофану, який, у свою чергу, декарбоксильється декарбоксилазою L-амінокислот (*L-aminoacid decarboxylase, AADC*) до 5-гідрокситриптаміну, тобто серотоніну. Утилізація серотоніну відбувається шляхом окислення моноаміноксидазою до 5-гідроксиіндолоцтової кислоти [182].

Навколо спроможності клітин спинного мозку забезпечити повний ланцюг синтезу серотоніну з триптофану точиться дискусія між двома неодноразово цитованими нами дослідницькими групами, лідерами дослідження молекулярних механізмів спастичності після травми спинного мозку — шведською [206] та канадійською [207]. Перша група дотримується погляду про можливість продукції серотоніну у денервованій частці спинного мозку і його суттєвого впливу на активність нерередагованих форм 5-HT₂ рецепторів, друга — про виключну роль конституційної, незалежної від наявності серотоніну активності нерередагованих форм 5-HT₂ рецепторів у формуванні специфічного варіанту збудливості мотонейронів під час розвитку синдрому спастичності.

Припущення щодо можливості продукції серотоніну у тканині спинного мозку нижче рівня його повного перетину мають історичну тяглість [208–210], за узагальненими даними рівень серотоніну у тканині спинного мозку нижче повного перетину може сягати 15 % від нормального [191, 194, 211].

У інтактному спинному мозку та каудальніше зони його повного перетину відмічають присутність AADC-позитивних клітин, ймовірно, нейроцитарного та гліального фенотипу з широким ареалом локалізації. Значна кількість даних вказує на існування поодиноких сертонін-позитивних клітин нейронального фенотипу у інтактному та травмованому спинному мозку експериментальних

тварин різних видів та рівня організації [212]. Стосовно експресії триптофангідроксилази нижче рівня перетину наявні поодинокі дані [208], які свідчать про її зниження (*але не зникнення*).

AADC у спинному мозку міститься у моноамінергічних волокнах — можливо, терміналях нейронів серотонінергічного фенотипу, а також у так званих D1-клітинах, розташованих навколо (*'oppose'*) судин та центрального каналу [207]. Останні є членами популяції AADC-позитивних клітин мозку (*D1–D14; APUD-система — amine precursor uptake and decarboxylase system*), розповсюджені вздовж усієї нервової трубки, не експресують ні тирозин-, ані триптофангідроксилазу, тобто не здатні відтворити увесь ланцюг синтезу серотоніну чи дофаміну [207]. AADC-позитивні ендотеліоцити та перицити мозку синтезують моноаміни з їх попередників, циркулюючих у крові; синтезовані молекули активних моноамінів тут таки утилізуються моноаміноксидазою. Оскільки за фізіологічних умов концентрація попередників активних моноамінів (*приміром, 5-гідрокситриптофану*) у тканині мозку більш ніж у 100 разів перевищує концентрацію у крові, функція AADC-позитивних клітин судинного русла мозку полягає в утилізації моноамінів, а не у їх продукції [207].

Нижче рівня повного перетину спинного мозку AADC у функціональному стані експресується ендотеліоцитами, перицитами, деякими нейронами, що часто віддають відростки, вкочуючі окремі капіляри, однак не D-клітинами. Серотонін, що продукується у периферичних органах, потрапляє у кров і одразу ж поглинається тромбоцитами, залишаючись у сироватці у дуже низькій концентрації, його проходження через гемато-енцефалічний бар'єр утруднене. Натомість 5-гідрокситриптофан легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр, однак у сироватці крові в нормальних умовах практично відсутній [207]. Цитовані вище дані щодо можливості продукції серотоніну у тканині спинного мозку нижче рівня його повного перетину при такому підході трактуються як приклад хибної перехресної реактивності антитіл (з *триптаміном*) під час імуногістохімічного дослідження, наслідок появи нижче рівня ураження волокон, асоційованих з апаратом вегетативної іннервації судин спинного мозку,

недостатньою преперфузією судинного русла фіксатором і потраплянням у зразки тканин значної кількості крові з серотонін-вмісними тромбоцитами [207].

Дослідження шведської групи [206] виявило динаміку та просторовий розподіл AADC-позитивних клітин у аналогічних експериментальних умовах. У інтактних та травмованих тварин описали три зони розташування AADC-позитивних клітин (*більшість з яких — нейрони*): навколо центрального каналу, у проміжній зоні сірої речовини та у задньому розі (*єдина область, де кількість AADC-позитивних клітин на 45-ту добу після травми значущо зростає*), у тому числі — у поверхневій пластині. На тлі системного введення попередника серотоніну, 5-гідрокситриптофану серотонінергічні волокна виявляли і у безпосередній близькості до тіл мотонейронів. Автори не наводять жодних даних щодо можливого васкулатурного фенотипу AADC-позитивних клітин і доводять продукцію серотоніну у спинному мозку нижче рівня травми функціонально: *in vitro* на вилученій та препаративній не менш ніж через 2 тижні після перетину каудальній ділянці спинного мозку на тлі додавання у середовище культуральної проточної камери лише блокатора активності AADC бензеразиду гідрохлориду (*benserazide hydrochloride*), тобто без додавання попередника серотоніну (5-гідрокситриптофану), спостерігали зникнення відтермінованих рефлексів — електрофізіологічних корелятивів активності передніх корінців S₄ та Ca₁ у відповідь на специфічну електричну стимуляцію заднього корінця Ca₁. Аналогічний ефект бензеразиду спостерігали і на тлі додавання у середовище проточної камери 5-гідрокситриптофану. Можливим джерелом 5-гідрокситриптофану автори бачать ліквор, зазначаючи, однак, що концентрація цієї речовини у ньому дуже низька (*~0,012 мкМ*). Автори визнають, що системне введення інгібітора моноаміноксидази (*і таким чином припинення утилізації синтезованого серотоніну*) без системного додавання 5-гідрокситриптофану не покращує імуногістохімічну ідентифікацію серотонін/AADC-позитивних клітин, пояснюючи це недостатньою чутливістю сучасного імуногістохімічного методу, не сумніваючись у можливості ендогенної продукції серотоніну спинного мозку без додатковго введення у кров чи ліквор 5-гідрокситриптофану [206]. При цьому,

на думку авторів [206], у нормі експресія (*чи активність ?*) AADC у тканині спинного мозку пригнічується низхідними серотонінергічними впливами, опосередкованими через 5-HT_{1B} і, можливо, через 5-HT_{1A}, тоді як при спінальній травмі таке пригнічення нівелюється.

У випадку перетину половини поперечника спинного мозку зрілого щура на рівні T₁₁–T₁₂ спостерігають драматичне зменшення густини серотонінергічних волокон іпсилатерально нижче рівня травми, більш виражене на 60-ту добу у порівнянні з 5-ю; кількість AADC-клітин зростає після травми більш виразно на боці перетину, причому частка серотонін-позитивних (*за умови системного введення 5-гідрокситриптофану*) серед них станом на 5-ту добу з обох сторін практично у 2,5 рази вища, аніж на 60-ту добу [213].

Норадреналін синтезується з дофаміну дофамін-β-гідроксилазою [191, 214]. Нижче зони повного перетину спинного мозку на рівні T₄ у тканині бічного рогу до 14-ї доби включно спостерігають збільшення кількості клітин, що експресують дофамін-β-гідроксилазу (*ймовірно, інтернейронів*), що є результатом або підвищення експресії ферменту уже існуючими катехоламінергічними нейронами, або ж зміни медіаторного фенотипу нейронів [214]. Більш пізні дослідження [215] засвідчили, що джерелом норадренергічних волокон в інтактному спинному мозку та у каудальній його частині після повного перетину і трансплантації нюхових огортаючих гліоцитів є волокна, розташовані вздовж великих судин, що потрапляють у тканину мозку у складі передніх та задніх корінців. Уже цитована вище канадійська група ставить під сумнів результати цих досліджень [200], вважаючи реалістичним механізм проникнення норадреналіну з крові у тканину травмованого спинного мозку через неповноцінний гемато-енцефалічний бар'єр. Шведська група [191] наполягає на протилежному, вказуючи, що навіть протягом 7–9-ї доби після повного перетину спинного мозку ссавців нижче рівня травми визначають норадреналін на рівні ~5 % від значення інтактних тварин.

Ланцюг біосинтезу дофаміну включає гідроксилування L-тирозину (*похідне фенілаланіну*) за допомогою тирозин-гідроксилази з утворенням L-ДОФА (*дигідроксифенілаланін*), який за допомогою AADC перетворюється у дофамін

[191]. Після повного перетину спинного мозку ссавців зникають усі низхідні дофамінергічні впливи на мотонейрони, розташовані нижче зони травми, однак, як і у випадку серотоніну та норадреналіну, продукція дофаміну у цій ділянці може зберігатися, за деякими даними, на рівні 30 % від нормального [191]. Каудальніше зони перетину спинного мозку щура без системного введення L-ДОФА серед AADC-позитивних клітин дофамін-позитивні відсутні, на тлі додавання L-ДОФА частка дофамін/AADC-позитивних сягає 94 % (*серед AADC-позитивних*) [191], при цьому спостерігають п'ятиразове збільшення спастичної активності паретичних м'язів. Однак виключення активності AADC на тлі системного введення L-ДОФА не супроводжується повним пригніченням експресії дофаміну AADC-позитивними клітинами, що вказує на можливість існування альтернативного шляху синтезу дофаміну у них.

Отже питання щодо можливості синтезу серотоніну, норадреналіну чи дофаміну у спинному мозку нижче рівня травми, не зважаючи на ключове патофізіологічне значення, залишається відкритим.

1.4.5. ГАМК-ергічна система при синдромі спастичності.

Близько 85–95% усіх синапсів на поверхні спінальних мотонейронів щура та кішки глутамат-, ГАМК- та гліцинергічні [99]. Виходячи з даних про глутаматергічну природу основних нисхідних супраспінальних шляхів, джерелом ГАМК/гліцинергічних синапсів слід вважати спінальні інтернейрони та пропріоспінальні нейрони. Для соми та проксимальної частини дендритів співвідношення між числом гліцин/ГАМК-ергічних та глутаматергічних синапсів складає (3,5–4) : 1, для соми та дистальної частини дендритів — ~ (1.5 : 1) [99]. ГАМК-ергічні закінчення широко представлені у товщі сірої речовини спинного мозку ссавців, причому, більш виразно — в області задніх рогів; у передніх рогах вони присутні навколо проксимальних ділянок дендритів та тіл мотонейронів. Численні гальмівні терміналі коекспресують гліцин та ГАМК, частка ГАМК-,

гліцин- та ГАМК/гліцинергічних синапсів на поверхні спінальних мотонейронів, відповідно — 15 %, 41 % та 44 % [99].

Існує 3 субкласи ГАМК-рецепторів. ГАМК_A — гетеропентамерні ліганд-залежні Cl⁻/HCO₃⁻ канали, модулюються протеїнкіназами A і C, субодиниці кодуються щонайменше 15-ма генами (α 1–6; β 1–4; γ 1–4; δ). ГАМК_C — гетеропентамерні ліганд-залежні Cl⁻/HCO₃⁻ канали (субодиниці ρ 1–3), не чутливі до бікукуліну та бенздіазепінів. ГАМК_B — метаботропні, гетеродимери, (субодиниці R1 та R2), спряжені з G-білком, активують аденілат-циклазу, незалежно збільшують проникність мембрани для іонів K⁺, зменшують — для іонів Ca²⁺; найбільш відомий клінічний агоніст — баклофен [216–219]. Експресія ГАМК-рецепторів більш інтенсивна на поверхні мотонейронів шийного та поперекового відділів спинного мозку; характерними поєднаннями субодиниць ГАМК_A спінальних мотонейронів є $\alpha_2\gamma_2$ і $\alpha_2\beta_3\gamma_2$. Експресія ГАМК_B в передніх рогах характерна для пресинаптичних терміналей, дендритів і соми мотонейронів.

Рецептори гліцину — ліганд-залежні Cl⁻-селективні гетеропентамери (субодиниці α_{1-4} , субодиниця β); у більшості спінальних мотонейронів мРНК субодиниці α_1 і α_2 локалізовані на сомі та дендритах, субодиниці β — лише на поверхні соми [99].

Активация ГАМК_A і гліцинових рецепторів супроводжується імпортом іонів Cl⁻, гіперполяризацією мембрани і зниженням збудливості мотонейрона, що стає можливим завдяки існуванню градієнту іонів Cl⁻, створюваного, передусім, калієво-хлорним співпереносником KCC2 (*K⁺/Cl⁻-cotransporter 2*). У електрозбудливих клітин трансмембранний градієнт ключових іонів (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺) пов'язаний, передусім, з функцією Na⁺/K⁺-АТФ-ази — енергозатратного черезмембранного переносника іонів, на один робочий цикл якого припадає виведення з клітини 2-х іонів Na⁺ в обмін на уведення 3-х іонів K⁺. У стані електричного спокою калієві канали та KCC2 відчинені, отже завдяки статистично-ймовірнісним закономірностям іони K⁺ переміщуються у бік меншої їх концентрації, тобто назовні, створюючи мембранний потенціал спокою, а також забезпечуючи спряжений експорт Cl⁻ через KCC2, що є ключовим механізмом

формування градієнту Cl^- — головної умови гальмівної дії ГАМК та гліцину. У стані гіперполяризації відкриття більшості потенціал-залежних позасинаптичних натрієвих та кальцієвих каналів неможливе, чим нівелюється роль збуджуючих деполаризуючих впливів у тригеруванні ПД — головного електрофізіологічного виразу активності нейрона.

На тлі слабкого чи інверсованого трансмембранного градієнту Cl^- (*зниження активності та експресії KCC2 або підвищення активності та експресії протилежного переносника — катіонного співімпортера NKCC1 [$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransporter 1]*) при відкритті ГАМК/гліцинових рецепторів можлива не гіперполяризація, а експорт Cl^- з клітини та помірна деполаризація (*деполаризуючий зсув оборотнього хлорного потенціалу*), достатня для відчинення частини потенціал-залежних натрієвих каналів з наступним переведенням їх у стан рефрактерності. За таких умов звична при поширенні ПД деполаризація мембрани викликатиме відкриття лише частини активних на цей момент натрієвих каналів, недостатньої для відтворення ПД, що означатиме блокування його проведення. Такий ГАМК/гліцин-залежний механізм деполаризаційного гальмування реалізується на рівні пресинаптичних терміналей спеціальними синапсами, його значимість встановлена для регуляції передачі збудження на мотонейрони спінальних аферентів Ia, Ib та II. Ймовірно, таким чином передаються гальмівні ди- чи полісинаптичні впливи на спінальні аференти від присінково-спинномозкового, сітчасто-спинномозкового, червоноядерно-спинномозкового і кірково-спинномозкового шляхів. У якості посередників виступають численні гальмівні нейрони спинного мозку.

При синдромі посттравматичної спастичності експресія елементів апарату ГАМК_A-залежної трансдукції знижена [166]. При цьому у зв'язку зі збільшенням активності метилювання ДНК, у тому числі промотерної ділянки гену *GAD1*, спостерігають зменшення тканинної експресії — глутаматдекарбоксилази GAD 67, ключового ферменту синтезу ГАМК [220, 221].

При травмі спинного мозку, на тлі спастичності виявляють зниження експресії та активності KCC2 [222], що, можливо, має регіонарний характер [158].

5-HT_{2A}, активуючи протеїнкіназу C, збільшує експресію KCC2 і відновлює гіперполяризуючу здатність ГАМК/гліцину [223]; дія 5-HT_{2B} і 5-HT_{2C} протилежна [224], що певною мірою пояснює зміни експресії переносника при спастичності. Експресія NKCC1 нижче рівня травми зростає уже протягом першого тижня після моделювання повного перетину спинного мозку і утримується не менше місяця [225], наслідки для збудливості нейронів аналогічні зменшенню активності KCC2.

Активация ГАМК_B мотонейронів баклофеном в концентрації, що викликає пригнічення активності збуджуючих і гальмівних синапсів, не супроводжується змінами іонної проникності, мембранного потенціалу і збудливості мотонейронів спинного мозку, у вищій концентрації — зумовлює гіперполяризацію, зниження вхідного струму і збудливості [99]. Ефект баклофена стосовно мотонейронів спинного мозку визначається також пресинаптичним гальмуванням глутаматергічних аферентів Ia і Ib, волокон вентролатерального і вентромедіального пучків, ретикулярно–спинномозкового і присінково–спинномозкового шляхів, ГАМК-ергічних терміналей [99]. Ефективність баклофену у лікуванні спастичності на даний час не викликає сумніву (*n. 1.6.1*).

1.4.6. Зміна топології сегментарних нейрональних мереж при синдромі спастичності.

В патогенезі синдрому спастичності не менш важливу роль відіграють індуковані пластичним процесом зміни топології нейрональних мереж нижче рівня травми, про що свідчать численні експериментальні дані. Так, протягом першого місяця після травми каудальніше ураження спостерігають активну реінервацію мотонейронів прямими глутаматергічними спінальними аферентами [66, 148]. Між реінервацією мотонейронів волокнами кірково–спинномозкового шляху та сегментарними пропріоцептивними аферентами, ймовірно, існує конкуренція: спраутинг та швидке формування синапсів останніх призводить до репеленції кірково–спинномозкових терміналей навіть поза контекстом їх регенераційного росту [226]. У цьому контексті відмітимо, що специфічна

активність мотонейронів на тлі синдрому спастичності може обумовлюватись також й збіднінням спектру аферентних входів: якщо кількість збуджуючих синапсів з мотонейронами поповнюється шляхом збільшення числа термінальних галузінь обмеженої групи волокон, їх активність буде супроводжуватися генеруванням значної кількості синфазних ЗПСП, що полегшує їх сумачію і сприяє генеруванню плато–деполяризації.

Загалом, пластичність за умов спінальної травми через блокування регенерації магістральних волокон вироджується у механізми формування синдрому спастичності, хронічного больового синдрому та синдрому автономної дизрефлексії [51, с. 479–540; 227; 228].

З іншого боку, механізми спастичності мають суттєве позитивне значення у відновленні чутливості мотонейронів до уцілілих чи регенеруючих супраспінальних впливів. Так, на моделі половинного перетину спинного мозку зрілого щура аутогенне відновлення локомоторної активності до рівня 9 балів ВВВ (з 21-го можливого) здійснюється значною мірою шляхом реінервації мереж спинного мозку серотонінергічними 5-НТ_{2C}-опосередкованими проєкціями, їх негація супроводжується реверсом функції до рівня ~3-ох балів ВВВ [187]. Деякі автори вважають можливим використання спінальної пластичності нижче рівня травми (*пластичної трансформації мереж Н-рефлексу*) у вигідному для реабілітації контексті [229–231]. Спастичність може відігравати і позитивну роль у контексті забезпеченні ходи та постуральних реакцій спінальних хворих [106]. При цьому об'єм навчання мимовільним руховим навикам на рівні денервованого внаслідок ХСМТ сегменту спинного мозку лімітований [232]. Отже, роль серотонінергічної системи та феномену спастичності у відновленні функції травмованого спинного мозку амбівалентна, особливо в умовах неповного ураження сукупності низхідних волокон — найбільш частого клінічного варіанту ХСМТ.

Механізми пластичності при спінальній травмі з молекулярно-генетичної точки зору нагадують онтогенетичні процеси синаптогенезу та ремоделювання синапсів, аксоно- та дендритогенезу, формування енграм пам'яті [51, с. 397–442;

230; 233], оркеструються значним числом регуляторами транскрипції, редагування та сплайсингу пре-мРНК, трансляції, регуляторами активності білків, широким спектром факторів міжклітинної взаємодії [51, с. 397–442]. До низхідних шляхів, роль яких у відновленні функції травмованого спинного мозку на даний час найбільш активно вивчається, можна віднести кірково–спинномозковий, червоноядерно–спинномозковий та ретикулярно–спинномозковий [51, с. 482–433; 234; 235]. Водночас, існують специфічні ланки патогенезу спастичності, непов'язані з онтогенетичною пластичністю нейрональних мереж. Окрім розглянутих вище серотонін/норадреналін-залежних механізмів, до таких можна віднести зміни експресії регуляторів ангиогенезу у тканині спинного мозку [236].

1.4.7. Епідеміологічний та патофізіологічний паралелізм хронічного больового синдрому та спастичності при ХСМТ.

Хронічний больовий синдром та синдром спастичності співприсутні у значної частки спінальних хворих; безпосередньою причиною кожного з них є, відповідно, надмірна збудливість ноцицепторів і проєктивних нейронів заднього рогу та мотонейронів [51, с. 492–497, 511, 514–519; 333–335]. Паралелізм цих двох ускладнень ХСМТ має чіткий епідеміологічний вираз. Синдром спастичності характерний для 45–78 % спінальних хворих [113–117], хронічний больовий синдром виявляють у 60–80 % спінальних хворих щонайменше протягом першого року після ХСМТ [237, 238], за іншими даними — у 64 % спінальних хворих ($n=2132$; 1947–1995 *pp.*), з них легкого та середнього ступеню — у 62 %, тяжкого — у 38 % [237]; при ХСМТ, отриманій у віці до 18 років, у 21 % пацієнтів виявляють депресивний розлад [239], що важливо з огляду на провідну роль хронічного больового синдрому у його формуванні [51, с. 534–537, 538–540].

І спинномозково–таламічні нейрони больового шляху, і мотонейрони володіють механізмом слідової збудливості, у першому випадку — сенситизації, у другому — плато-деполяризації, що необхідно, відповідно, для контекстуального

запам'ятовування больового відчуття і нетривалого, чітко окресленого у часі, однак, значно підсиленого електричного впливу на м'яз. В реальних умовах, за наявності суттєвої больової стимуляції, спинномозково–таламічні нейрони здатні тривалий час генерувати пачки ПД — "спінальний код" больової інформації [240]. Це нашоєхує на припущення щодо ролі цих нейронів у трансформації збудливості мотонейронів.

Проекційні спинномозково–таламічні (а також спинномозково–парабрахіальні) нейрони пластин I–II, а також, можливо, первинні немієлінізовані ноцицептивні аференти віддають синапси нейронам пластин III–V [241, 242] — учасникам спінального генератора рухових патернів, зв'язки яких (моно- чи полісинаптичні) з популяцією мотонейронів не викликають сумніву [243, 244]. Окрім цього, серед нейронів пластин III–VI присутні проекційні, які беруть участь у передачі ноцицептивної інформації у супраспінальні структури, отримуючи її через власні дендрити, поширені дорзально до пластини I [245]. Важливо, що лише ~5 % нейронів пластини I є проекційними, аксони інших синапсують інтраспінально [245]. Збудливість інтернейронів III–VI пластин у відповідь на стимуляцію первинних аферентів зростає на тлі стимуляції серотоніном, збільшення експресії 5-HT_{2C} характерне для синдрому спастичності при спінальній травмі, поява електричних відповідей з тривалою затримкою у передньому розі при стимуляції аферентів спинного мозку свідчить про налагодження полісинаптичних входів на мотонейрони за участю інтернейронів вказаних пластин [194]. Отже участь інтернейронів глибоких пластин заднього рогу у патогенезі спастичності доволі ймовірна [194].

Аксони проекційних нейронів пластин I–II можуть віддавати, окрім широких дорзальних та бічних, ще й вентральні відгалуження [240], локалізація терміналей яких та фенотип постсинаптичних клітин на даний час залишаються нез'язованими. У пластині I новонароджених щурят виявлені особливі дрібні глутаматергічні пейсмекерні нейрони, які віддають збуджуючі синапси премоторним інтернейронам розгиначів та згиначів, невиключена можливість моносинаптичних зв'язків цієї популяції з мотонейронами, тривалість

постнатального існування таких клітин у спинному мозку невідома [246]. При цьому слід пам'ятати, що після спінальної травми, як і при інших варіантах ураження ЦНС, можливі зміни фенотипу нейронів [206, 247, 248], та інші пластичні реакції, що збільшує ймовірність появи такого роду нервових клітин у зрілому травмованому спинному мозку.

Деякі дослідники прямо вказують на існування обопільних зв'язків між спастичністю та болем при ХСМТ [134, 249]. На даний час накопичена значна кількість клініко-експериментальних даних щодо мимовільного збільшення м'язового тону на тлі гомонімної ноцигенної стимуляції — так званих симптомів захисного напруження (*англ. — muscle guarding, лат. — defense musculaire*). Ціллю такої реакції є знерухомлення ураженої ділянки з метою попередження розширення патологічного процесу. Прикладами є:

- підвищення тону паравертебральних м'язів [250, 251], м'язів стінки живота [252, 253], а також дистонія м'язів ніг та тулуба й трансформація ходи [254] при болю у спині, пов'язаному з остеохондрозом хребта; у купіруванні гострого болю у спині першочерговим заходом є зняття судом гомонімних паравертебральних м'язів фізичними чи фармакотерапевтичними засобами [255]; у трансформації тону м'язів спини при патології хребта, ймовірно, відіграють роль існуючі між ними в нормі рефлекторні співвідношення [257];
- підвищення тону м'язів у спокої при міалгіях різної етіології [250, 251];
- підвищення тону м'язів передньої черевної стінки при синдромі гострого живота [257, 258];
- можливе рефлекторне провокування симптоматики цервікальної дистонії дією на слизову стравоходу кислого шлункового вмісту при гастроезофагальному рефлюксі у дітей з синдромом Сандіфера (*Sandifer syndrome*; [259, 260]) — орфанному захворюванні, що супроводжується дистонічними нападами у вигляді спастичної кривошиї, гіперкінезів голови, верхніх кінцівок, очей, м'язів передньої стінки живота з регургітацією шлункового вмісту, часто на тлі грижі стравхідного отвору діафрагми;

- регіонарне підвищення тону м'язів кінцівки у області перелому трубчастої кістки чи іншої травми опорно-рухового апарату, що може супроводжуватися судомами м'язів і носить захисний, іммобілізуючий характер [261, 262], однак, інколи призводить до дислокації уламків [263];
- ригідність потиличних м'язів при менінгіті [264–266], синдромі Гієна–Барре [267], гіпертензивному головному болю [268], що деякі автори пов'язують з подразненням коріців спинномозкових нервів [269, 270];
- ймовірне посилення тону м'язових волокон у ділянках пускових точок (*'trigger points'*) при міофасціальних больових синдромах та фіброміалгії, як можливий варіант замикання *circulus vitiosus*, що на даний час перебуває поза фокусом уваги більшості дослідників [271–274].

Водночас, не викликає сумніву і наявність при локальному різкому больовому подразненні гомонімного пригнічення довільної м'язової активності та рухової і поведінкової активності організму в цілому [274]. Класичним прикладом є слабкість сили усвідомленого стискання кисті у кулак на тлі захисного мимовільного підвищення тону м'язів передпліччя при переломі променевої чи ліктьової кістки. Отже зміни тону скелетних м'язів при гострому локальному больовому синдромі нагадують характерні для центрального парезу: на тлі пригнічення сили усвідомленого скорочення гомонімних м'язів зростає їх мимовільний захисний тонус.

Ще одним важливим доказом поєднання механізмів спастичності, хронічного больового синдрому та вегетативної дизрефлексії є ефективність операції DREZ-томії при цих видах патології [275, 276]. З огляду на схему виконання втручання, наведену М. Sindou [275], інструмент не лише перетинає ноцицептивні волокна (*залишаючи квазінеушкодженими пропріоцептивні та екстероцептивні*), а й руйнує значну частину пластин I–III — зону найбільш щільного розташування збуджуючих нейронів заднього рогу (*проекційних та інтернейронів*), здатних до сенситизації під час формування хронічного больового синдрому. Причому автор пов'язує антиспастичний ефект втручання не лише з руйнуванням окремих волокон моносинаптичного міотатичного рефлексу, а й апарату полісинаптичних

ноцицептивних рефлексів, очевидно, маючи на увазі у якості останніх рухові відповіді на больові подразники. Йдеться, передусім, про флексійні рефлексі відсмикування (*'flexor withdrawal reflexes'*). В нормі різке больове подразнення, електричний корелят якого надходить до спинного мозку волокнами II-го типу, викликає швидко (*затримка — ~50–60 мс*) рухову відповідь тривалістю ~50 мс у вигляді скорочення іпсилатеральних згиначів та контрлатеральних розгиначів паралельно з розслабленням іпсилатеральних розгиначів. У випадку ХСМТ категорії AIS А рефлекс вироджується до більш відтермінованого (*затримка >100 мс; у здорових осіб спостерігають лише у відповідь на стимуляцію високої інтенсивності*) скорочення згиначів, що вказує на полісинаптичну його природу у цьому випадку [106]. Вказані особливості DREZ-томії зменшують ймовірність глибокого зниження м'язового тону на рівні втручання при лікуванні хронічного больового синдрому і забезпечують його ефективність при лікуванні синдрому спастичності.

Нарешті, важливим клінічним аргументом на користь ролі нейрональних мереж заднього рогу у формуванні синдрому спастичності є антиспастична ефективність хронічної епідуральної електростимуляції дорзальної поверхні спинного мозку [277], а також ефективність препаратів на основі ботулотоксину А у лікуванні регіонарних хронічних больових синдромів у хворих з гомонімним спастичним парезом чи плегією [278, 279], у тому числі на тлі ХСМТ [280]. В останньому випадку лікувальний ефект пов'язують як з антиспастичним впливом препарату (*і тому зменшенням больового синдрому*) [279], так і з прямими його антиноцицептивними ефектами — пригніченням сенситизації ноцицепторів шляхом зменшення продукції у тканині речовини Р, пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (*calcitonin gene-related peptide, CGRP*), глутамату, а також центральними ефектами молекул ботулотоксину А, транспортованих у спинний мозок у цитоплазмі ноцицепторів і, ймовірно, чутливих та рухових волокон м'язу [279, 280]. У зв'язку з цим виникає ще одне підтвердження ролі апарату ноцицепції у формуванні спастичності: використання препаратів вказаної фармакотерапевтичної групи набуло поширення саме у лікуванні регіонарних

проявів найрізноманітніших дистоній. Важливо, що позитивний ефект ботулотоксину А виявлено і при хронічних больових синдромах [281–288].

На непересічну роль нейрональних мереж заднього рогу у формуванні синдрому спастичності також вказують дані щодо змін активності нейрональних мереж пластин I–II у мутантних по гену гліцинового рецептора мишей (*генно-інженерна модель спастичності*) [289, 290]. Зрештою, усі засоби верифікації спастичності ґрунтуються на оцінці відповідей при стимуляції певних видів рецепторів — пропріоцепторів розтягу (*сила супротиву розтягу м'язу*), інших пропріоцепторів та екстероцепторів (*наявність відтермінованих відповідей — 'long-lasting reflexes'*), гомосегментарних чутливих корінців ізольованого спинного мозку (*наявність плато-деполяризації мотонейронів* [291]), Ia-пропріоцепторів (*H-рефлекс*).

Таким чином, дослідження змін спінального ноцицептивного апарату при синдромі посттравматичної спастичності на даний час є перспективним напрямком вивчення патофізіології спінальної травми.

1.5. Сучасні методи відновного лікування ХСМТ та лікування спастичності

1.5.1. Засоби відновного лікування ХСМТ загалом.

Попри наявність аутогенної регенерації [35], задовільне відновлення функції спинного мозку при тяжкій ХСМТ — явище рідкісне, що обумовлено рядом причин. При локалізації вогнища травми поза зонами рухової інервації кінцівок першочоговим завданням відновного лікування є відтворення апарату супраспінальної інервації мотонейронів. Відновлення популяцій мотонейронів на рівні шийного чи поперекового потовщень, їх зв'язків з денервованими м'язами, сегментарного інтернейронного апарату спинного мозку — завдання віддаленого майбутнього [292–294]. Вирішення проблеми відновлення функції спинного мозку пов'язують з вдосконаленням засобів тканинної інженерії [295–298],

біонічного протезування [299–301], фізичної реабілітації [106], хірургічних методів трансформації периферійної ланки рухової системи та використання систем хронічної електростимуляції [276].

Тканинна нейроінженерія є одним із найбільш прогресивних напрямків біомедичної науки, завданням якого є відновлення втрачених функцій нервової системи шляхом відтворення ключових елементів її структури [302]; перспективними нейроінженерними засобами відновного лікування ХСМТ залишаються трансплантаційні [295, 297, 303] та молекулярно-генетичні втручання [304–306], спрямовані на стимуляцію росту аксонів через зону травми, їх мієлінізацію, нівелювання впливу факторів, що пригнічують аксоногенез [303, 307–309]. З історичної точки зору трансплантаційні втручання в контексті відновного лікування ХСМТ можна умовно розділити на покоління:

I а — транспозиція та ауотрансплантація (*аутопластика*) нервових стовбурів з метою реінервації паретичних м'язів [51, с. 663–669; 276].

I б — тканинна нейротрансплантація: трансплантація у зону ураження спинного мозку цільних фрагментів тканини, у тому числі периферичних нервів [51, 310];

II а — імплантація аморфних пористих матриксів (*англ. "scaffolds" – будівельні риштування*) — штучно створених квазітканинних каркасів, серед яких апробованими на даний час є матеріали на пептидній (*аргінін-гліцин-аспарат, тирозин-ізолейцин-гліцин-серин-аргінін*), протеїновій (*фібрин, ламінін, колаген, фібронектин*), синтетичній (*полікапролактон, полі[лактид-ко-гліколід], полі[N-(2-гідроксипропіл)-метакриламід]*) та змішаній основі [51, 295–298, 311, 312];

II б — трансплантація ізольованих незрілих клітин різного фенотипу та ступеню диференціювання [295, 313].

III — імплантація аморфних пористих матриксів у асоціації з одним чи кількома клітинними фенотипами [295, 297];

IV — імплантація просторово впорядкованих матриксів [314], у тому числі асоційованих з незрілими клітинами;

V — імплантація просторово впорядкованих матриксів у поєднанні з хімічно асоційованими чи дистантними засобами векторизації аксонального росту (*засоби не розроблені; ті, що певною мірою відповідають вказаному принципу — поодинокі [304–306, 315]*).

На даний час тканинна нейроінженерія перебуває у стані вичерпання потенціалу III-го, розробки та апробації IV-го покоління нейроінженерних засобів. При цьому актуальним залишається порівняння результатів такого роду втручань із ефективністю трансплантації природніх матриксів, виповнених незрілими клітинами нейроектодермального походження, тобто — з результативністю втручань I-го покоління.

Технологія біонічного протезування при ХСМТ (*т. зв. "екзоскелетування" [299–301]*), на даний час розвивається чи найбільш результативно, однак її впровадження у медичну практику гальмується трьома чинниками. *По-перше*, залучення технології "екзоскелетування" можливе лише у випадку наявності мінімальної усвідомленої рухової активності паретичних кінцівок, тобто збереження певної кількості низхідних волокон спинного мозку. *По-друге*, тривале використання "екзоскелету" можливе лише за умови відлагодженої роботи органів сечовидільної системи, товстого кишечника, тобто за наявності мінімальної низхідної інервації попереково-крижових центрів вегетативної нервової системи. *По-третє*, і найважливіше, зовнішнє протезування рухового апарату неможливе за наявності синдрому спастичності (*причини очевидні*).

Отже розробка ефективних біологічних засобів відновного лікування у поєднанні з засобами фізичної реабілітації та лікування неврологічних ускладнень ХСМТ не втрачає актуальності.

1.5.2. Тканинна нейротрансплантація при ХСМТ.

Ефективність втручань I-го покоління вивчали на різних моделях ХСМТ, увага зосереджувалася, в основному, на гомотопічній алотрансплантації незрілої (*E15-16*) тканини спинного мозку, яка виявилася результативною на моделі

забиття (*але не перетину*) [310]. З огляду на сучасні дані ембріології та нейрофізіології, найцікавішими є дослідження трансплантації тканини фетального мозочку, фетальної нирки та зрілої нюхової цибулини.

Тканина мозочка на пренатальній стадії розвитку містить чи не найбільшу популяцію нейрогенних прогеніторів та нейрональних прекурсорів мозкового походження, що обумовлено кількісними показниками клітинного складу цієї частини ЦНС: мозочок зрілої людини, за середньої маси у 10 %, містить 80 % усіх нейронів мозку [94], переважна більшість яких — дрібні глутаматергічні клітинизерна (5–8 мкм, кількість — 10^{10} – 10^{11}) [104], що формуються протягом пренатального — раннього постнатального періоду [316–319]. Завдяки інтенсивному нейрогенезу у період 15–28-го тижня внутрішньоутробного розвитку людини площа поверхні мозочка зростає у 30 разів, протягом перших 9-ти місяців позаутробного життя масова частка мозочка збільшується від 5,7 % до 10 % маси мозку [317]; постнатальна популяція нейрогенних прогеніторів мозочка людини є джерелом формування медулобластом дитячого віку [320–322]. Крім того, тканина мозочку на пренатальній стадії розвитку містить дозріваючі ГАМК-ергічні клітини Пуркінє і численні фактори росту [323, 324].

Зріла нюхова цибулина (НЦ) ссавців містить нейрогенні прогенітори та прекурсори, які мігрують із найбільшої тканинної ніші НСК — субвентрикулярної зони бічних шлуночків [325]. Прекурсори, що потрапляють у тканину НЦ є комітованими на розвиток у ГАМК-ергічні нейрони, а також, меншою мірою, у зрілі глутаматергічні мітральні та пучкові (*'tufted'*) клітини [326–329]. Нейрогенез в НЦ є основою пластичності нюхового аналізатору, його впливу на поведінкову активність [330, 331], конституціонування статевого модусу обробки зовнішньої інформації [332]. Інтенсивність нейрогенезу у гризунів складає ~1 % нейронів НЦ щодня (*протягом місяця половина новоутворених нейронів гине*) [326]. НЦ є важкодоступним джерелом нейрогенних клітин, розробка оптимальних протоколів забору НЦ людини триває [333]. Присутність значної кількості попередників ГАМК-ергічних нейронів у тканині НЦ актуалізує дослідження ефективності цього джерела у лікуванні хронічного болювого

синдрому та синдрому спастичності, активно вивчається ефективність трансплантації нейрогенних прогеніторів [334] та огортаючих гліоцитів [335–337] НЦ у відновленні функції травмованого спинного мозку.

Фетальна нирка містить значну кількість стовбурових клітин мезенхимальної генеалогії, які у сучасних дослідженнях позначають збірним терміном "*ниркові стовбурові/прогеніторні клітини*" [338]. Розрізняють [338]: **1)** мультипотентні клітини ниркової капсули; **2)** нефрогенні клітини так званої "синьої смуги" ("*blue strip*"; *підкапсулярна зона розташування мультипотентних метанефральних мезенхимальних клітин; джерело утворення усіх сегментів нефрона, окрім збірних трубочок*); **3)** нефрогенні клітини так званої "ковпачкової мезенхіми" ("*cap mesenchyme*"; "*мезенхимальний ковпачок*") — своєрідних підкапсулярних ділянок метанефральної мезенхіми, які ковпакоподібно оточують підкапсулярну частину незрілих нефронів, проходять процес мезенхимально–нефральної трансформації, дають початок епітеліоцитам нефрона; **4)** нефрогенні клітини кортикального інтерстицію незрілої нирки (*трансформуються у епітеліальний фенотип, функція під час нефрогенезу не встановлена*); **5)** нефрогенні клітини капсули Шумлянського–Боумена (*ймовірно, утворюються шляхом дедиференціювання клубочкових паріетальних епітеліоцитів*); **6)** нефрогенні клітини ниркових сосочків; **7)** нефрогенні клітини ворітної зони нирки (*ймовірно, дають початок пейсмерним клітинам уретрального тракту, що відповідають за пропульсивне скорочення стінки сечоводів*). Деякі з нефрогенних клітин забезпечують обмежену функціональну регенерацію зрілої нирки [399–341]. Фетальна нирка містить значну кількість ангиогенних прогеніторів [342–344], які відтворюють усю палітру клітин судинної стінки, у тому числі перицити [345]. Роль останніх у формуванні, ремоделюванні, просторовій стабілізації та функції судин непересічна, що визначає зацікавлення ними у відновній нейрохірургії [346, 347]. У формуванні васкулатури нирки бере участь значна кількість факторів росту з плюралістичним спектром дії [348], серед них найважливіші — VEGF [349] та ангиопоетини 1 і 2 [350, 351]. Зважаючи на це тканина фетальної нирки у певних експериментальних умовах може виступати джерелом проангіогенного

впливу [104], що у випадку ХСМТ є позитивним фактором регенерації спинного мозку [53, 352] завдяки відновленню метаболічного забезпечення та нейропротекторному впливу ангіогенних факторів росту (*VEGF*, *HGF*, *GCSF* [*granulocyte colony-stimulating factor*], *IGF-1*) [353], рівень більшості з яких після спінальної травми зростає як у тканині спинного мозку, так і у периферійній крові [354]. Однак штучне підвищення тканинної концентрації VEGF у різні терміни після фокальної ішемії головного мозку погіршує її перебіг [355–359], причому негативний ефект деякою мірою зменшується на тлі використання ангіопоетину 1 [360]. Зважаючи на це, дані щодо впливу проангіогенних факторів на перебіг спінальної травми потребують скрупульозного перегляду та додаткової верифікації. У якості джерел ангіогенного впливу на травмований спинний мозок вивчають мезенхимальні стовбурові клітини амніотичної оболонки [361], CD133⁺-гемопоетичні/ендотеліальні прогенітори периферичної крові [362], котрансплантати ендотеліальних клітин та субвентрикулярних нейрогенних прогеніторів у комплексі з синтетичними матриксами [363]. Ендотеліальні прогенітори кістково-мозкового походження у випадку ХСМТ можуть забезпечувати опосередкований через астроцити вплив, ймовірно, шляхом потенціювання продукції факторів росту (*NGF*, *BDNF*, *CNTF*, *HGF*, *VEGF*, *FGF-2*) [364], обмеженість такого впливу пов'язана з амбівалентністю ролі астроцитарної глії у регенерації спинного мозку.

1.5.3. Ізольовані стовбурові клітини різного походження в контексті нейроінженерних втручань при ХСМТ.

Перелік клітин, ефективність ізольованої трансплантації яких при ХСМТ вивчали протягом останніх 20-ти років включає: нейрогенні стовбурові клітини (НСК) різного походження, мезенхимальні стовбурові клітини різного походження, стовбурові клітини нервового гребня (СКНГ), огортаючі гліоцити нюхового аналізатора, олігодендрогліальні прогенітори, ендотеліальні прогенітори, олігодендроцити, шванівські клітини тощо [51, 295, 297, 313].

Перші дані щодо наявності нейрогенезу у постнатальному мозку щура і кішки отримані на початку 60-х років минулого століття [365]. На даний час наявність повноцінного нейрогенезу доведена для наступних ділянок зрілого мозку ссавців: **1)** НЦ [366]; **2)** субгранулярна зона зубчатої звивини ділянки гіпокампа (*утворення специфічних глутамат/ГАМК-ергічних нейронів, оперентна пам'ять, особливо просторових модальностей, поведінкова активність, мотивація тощо* [367]); **3)** преоптична зона гіпоталамуса (*регуляція сезонної статевої активності, значної кількості фундаментальних метаболічних функцій організму*) [368, 369]; **4)** стріатум [370]. Поширеність гліогенезу у ЦНС загальна, включає тканину спинного мозку.

Ефективність ізольованої трансплантації НСК на різних моделях ХСМТ вивчається протягом останніх 15-ти років [51, 295, 297, 312], накопичені дані свідчать про збільшення результативності регенерації на (5–20) %. Суттєвим недоліком НСК як базового клітинного матеріалу для нейроінженерних втручань є його важкодоступність [333]. Враховуючи першочергове значення олігодендрогліального потенціалу НСК у випадку ХСМТ, безальтернативність монофенотипових культур НСК людини сумнівна, аутологічні гліогенні прогенітори можуть бути отримані шляхом індукування плюрипотентності соматичних клітин пацієнта [371, 372]. Водночас, у контексті експериментальних досліджень, ефективність трансплантації НСК можна вважати еталонною і використовувати для порівняння ефективності трансплантації інших видів клітин.

До переліку найперспективніших відносять мезенхимальні стовбурові клітини різного походження [361, 362, 373], багатогранний позитивний ефект яких при ХСМТ пов'язують з патотропним хомінгом [39], рідкісним *in vivo* явищем нейрогенного трансдиференціювання [39, 374, 375], здатністю до злиття з клітинами реципієнтної тканини [376], мікровезикулярним [377], факторним чи контактним [39] впливом. Трансплантація мезенхимальних прогеніторів без використання супутніх нейроінженерних засобів покращує функцію задніх кінцівок щура на моделі забиття чи стиснення спинного мозку на ~3,9 балів за шкалою Basso–Beattie–Bresnahan (BBB), тобто на 20 % від об'єму функції

інтактної задньої кінцівки [39]. Аналіз деяких експериментальних робіт такого дизайну [336] дозволяє стверджувати, що ефективність трансплантації суспензованих прогеніторів є дискусійною, для її верифікації використовують тенденційно витончені, чутливіші методи функціонального тестування, оскільки звична шкала ВВВ не дозволяє виявити значущу перевагу.

З точки зору доступності найбільш оптимальним джерелом незрілих клітин для тканинної нейроінженерії є СКНГ [378]. В ході нейроонтогенезу під час змикання нервових валиків утворюється структура, що отримала назву нервового гребня. Клітини нервового гребеня мігрують у товщі сомітів, формуючи елементи периферичної нервової системи та значну кількість елементів типової мезенхимальної генеалогії. СКНГ дають початок широкому спектру клітин [379], у тому числі нейрального фенотипу — нейронам чутливих вузлів та глії більшості черепно-мозкових нервів (*за виключенням зорового, нюхового, ймовірно, присінково-завиткового*), елементам периферійної частини смакового (*за виключенням сенсорних клітин* [380]) та нюхового [381] аналізаторів (*однак не слухового* [382]), клітинам гангліїв вегетативної нервової системи, шваннівським клітинам периферійних нервів, нюховим огортаючим гліоцитам тощо. Спектр клітинних нащадків СКНГ мезенхимального ("*ектомезенхимального*") фенотипу включає [379]: фібробласти периферичних нервів; кістки черепа; гладкі міоцити артерій голови та шиї; перицити судин мозку; мозкові оболони; одонтобласти, клітини перідонтальної зв'язки та зубного сосочка; адипоцити та клітини дерми обличчя; сполучнотканинні елементи залоз та м'язів голови; сполучнотканинні елементи рогівки, м'язи в'язного тіла. Окремим типом клітин, що утворюються з СКНГ, є пігментоцити різноманітної локалізації — меланоцити шкіри, хромафінні клітини мозкової речовини наднирників, пігментні клітини внутрішнього вуха (*проміжні клітини судинної стрічки бічної стінки завитки*), хромафінні клітини каротидного тіла, кальцитонін-продукуючі клітини прищитовидних залоз [379]. Важливо також, що СКНГ дають початок нестин-позитивним стовбуровим клітинам строми кісткового мозку [383].

Враховуючи гліогенний потенціал СКНГ, їх використання у відновному лікуванні ураження спинного мозку є перспективним [384–387], особливо з урахуванням факту регенерації аксонів у зоні травми за периферичним типом [51, с. 734–743]. Об'єктом сучасних досліджень є ефективність трансплантації СКНГ кістково-мозкового [388] та епідермального фолікулярного [389, 390] походження. Останні розташовані у зоні *'bulge of hair follicles'* — потовщенні піхви волосяного фолікула, у точці прикріплення м'язу, піднімаючого волосину (*musculus arrector pili*). Ефективність трансплантації цього виду СКНГ у асоціації з просторовими матриксами на лацераційних моделях ХСМТ невивчена.

1.5.4. Проблемні сторони сучасної тканинної нейроінженерії; альтернативні засоби відновного лікування ХСМТ.

Проблема клінічної трансляції результатів експериментальних досліджень відновних втручань залишається однією з ключових [35, 391–393], у більшості випадків експериментальні дані не отримують клінічного підтвердження [394]. Це, з одного боку, свідчить про обмеженість ефективності апробованих засобів, з іншого — стимулює стандартизацію протоколів експериментальних досліджень [394, 395].

Проблема має й глибинні причини. *По-перше*, обмеження побічних впливів на результат експериментального дослідження (*стандартизація генотипу та фенотипу піддослідних тварин, умов їх утримання, протоколу моделювання травми та післяопераційного догляду тощо*) у більшості випадків віддаляє об'єкт дослідження від його реальних клінічних форм та проявів. ХСМТ охоплює надзвичайно варіативну когорту осіб, механізм та вид травми можна стандартизувати лише у загальних рисах [396]. Одним з виходів з цієї ситуації є цільова диференціація досліджень: вичення механізмів впливу апробованого засобу чи фундаментальних питань патогенезу травми слід виконувати у однорідних, штучних і тому віддалених від реальних клінічних ситуацій, експериментальних умовах; апробацію ефективності засобу з точки зору

можливого його клінічного використання — у максимально наближених до реальних умовах, у тому числі, з використанням тварин меншої генетичної чистоти у групах великого об'єму. *По-друге*, найбільш близька до клінічних умов модель ХСМТ — забиття спинного мозку, при відтворенні на нижчих ссавцях (*миші, щури*) супроводжується неспівмірно вищою результативністю функціонального відновлення у порівнянні з клінічними даними [397–399], тоді як моделювання тяжчого варіанту ХСМТ — повного перетину спинного мозку стикається з труднощами післяопераційного супроводу експериментальних тварин. Відтворення ХСМТ на більш високоорганізованих тваринах на даний час викликають суттєві етичні заперечення.

Сума накопичених експериментальних даних свідчить, що ефективність відновного втручання при ХСМТ зменшується при його відтермінуванні, найбільш сприятливими вважають перші тижні післятравматичного періоду, за виключенням терміну найбільшої інтенсивності запальних реакцій у зоні травми (~3–7-ма доба) [51, 53, 400].

Поєднання нейроінженерних втручань з фізичною нейрореабілітацією, проведеною у оптимальні терміни після травми [401], є чи не найбільш перспективною у клінічному плані схемою відновного лікування ХСМТ (*n. 1.6.2*). Однак, слід враховувати, що рання фізична реабілітація при ургентній патології мозку судинного чи травматичного генезу може збільшувати об'єм ураження мозкових структур [402].

Низка перелічених труднощів відсутня стосовно абіотичних засобів відновлення рухових функцій при ХСМТ. Однак, технології такого типу мають інші суттєві недоліки, що стримують їх клінічну імплементацію. Приміром, однією з перспективних вважають методологію формування штучного електричного з'єднання між супраспінальними структурами та зонами компактного розташування мотонейронів або з дистальними кульцями гомонімних рухових нервів чи денервованими м'язами. Найбільш вагомою проблемою такого підходу є надійне з'єднання електродів з тканиною мозку, мінімізація їх травматичного впливу [403]. Перспективною вважають технологію

матричних органічних електродів — композитів, у яких електропровідна матриця інтегрована у структуру біосумісного матриксу [404, 405], який після імплантації щільно асоціюється з тканиною мозку. Альтернативними є технології неінвазивного інтерфейсу з використанням нашкірних електродів для зняття електричної активності рухової кори [406], розшифрування цієї активності, виокремлення корелятив рухових інтенцій суб'єкта і формування необхідних просторових патернів збудження м'язів паретичної кінцівки [407–410], їх передачу на мотонейрони [411] чи елементи екзоскелету.

Ефективність інших відновних втручань — реінервації каудальної культі спинного мозку чи паретичних м'язів із залученням мобілізованих елементів периферичної нервової системи, використання епідуральної стимуляції спинного мозку — детально проаналізовано у ряді доступних джерел [51, 276, 412].

1.6. Спастичність в контексті відновного лікування ХСМТ

1.6.1. Сучасні засоби лікування спастичності.

На даний час протоколи лікування спастичності різної етіології включають ряд добре вивчених фармакотерапевтичних, хірургічних та фізико–реабілітаційних засобів.

I. Фізична реабілітація: кінезіотерапія; масаж; фізіотерапія — різні види транскутанної електростимуляції, лікувальний електрофорез холінолітиків та міорелаксантів (*атропіну сульфату, діазепаму, натрію оксибутирату, фенібуту*), локальна вібротерапія, локальна гіпотермія, парафінове чи озокеритне тепловікування [106, 413, 414].

II. Фармакотерапія; основні препарати: баклофен (*прямий агоніст рецепторів ГАМК_B*), тизанідин (*Сірдалуд, агоніст центральних α_2 -адренорецепторів*), толперизон (*Мідокалм, центральний антагоніст Н-холіноорецепторів*), діазепам (*Сібазон, Седуксен, Реланіум*) та клоназепам (*позитивні алостеричні бензодіазепінові модулятори рецепторів ГАМК_A*), дантролен (*блокатор*

ріанодинових кальцієвих каналів саркоплазматичного ретикулуму, препарат периферичної дії), натрію оксibuтират (натрієва сіль ГАМК), прегабалін (взаємодіє з субодиницею $\alpha 2\delta$ потенціалзалежних кальцієвих каналів), габапентин (молекулярні точки прикладання вивчені недостатньо) [413, 415, 416].

III. Психотерапія [413]: тривожні дисфорії, психоемоційна збудливість потенціює прояви спастичності [417], стан психоемоційного спокою — зменшує [418].

IV. Хірургічні методи: А. Деструктивні втручання: 1) малоінвазивні — хемоденервація на основі ботулотоксину (введення у тканину спастичних м'язів), (5–7) % водного розчину фенолу (внутрішньоневральне введення) чи етилового спирту (введення у рухові точки спастичного м'язу) [413, 419]; 2) розширені хірургічні втручання — DREZ-томія, різотомія, невротомія [420, 421], у минулому — дентатотомія [422]; Б. Хронічна епідуральна електростимуляція задньої поверхні спинного мозку [423]; В. Хронічне інтратекальне введення протиспастичних препаратів за допомогою імплантованої помпи [424].

1.6.2. Фізична нейрореабілітація і посттравматична спастичність.

Вплив відновного лікування наслідків ХСМТ на перебіг синдрому післятравматичної спастичності найбільш глибоко вивчений на прикладі засобів фізичної реабілітації. Основною ідеєю методу є використання пасивної рухової активності для зменшення спастичності та збільшення об'єму і сили довільних рухів паретичної кінцівки [425]. На даний час антиспастичні засоби фізичної реабілітації включають [106, 426, 427]: а) методики, спрямовані на збільшення діапазону руху у суглобах — пасивний розтяг, повторювані пасивні рухи кінцівкою у доступному діапазоні, статичні вправи з власною масою хворого, пасивний сайклінг (*'passive cycling'*); б) методики, спрямовані на покращення усвідомленої рухової активності паретичних кінцівок — курси реабілітації на біговій доріжці з частковим підтриманням маси пацієнта (*'body-weight supported treadmill training'*), силовий тренінг максимальної інтенсивності (*'resistance*

training at maximal intensity'), пропріоцептивне нервово-м'язове полегшення (*'proprioceptive neuromuscular facilitation'*), іпотерапія (*'equine-assisted therapy'*), гідротерапія тощо.

Електрофізіологічні кореляти антиспастичного впливу означених засобів включають зменшення відношення амплітуд Н-, F- та М-хвилі (H_{max}/M_{max} ratio, F/M ratio), що відображає зниження провідності у системі Ia-залежного пропріоцептивного рефлексу та зниження збудливості мотонейронів [152]. Механізми таких ефектів залишаються слабо вченими, існуючі фрагментарні дані свідчать про посилення гальмівного супра- та пропріоспінального впливу на мотонейрони, зниження сенсорного входу на сегментарному рівні шляхом активації гальмівних систем заднього рогу низхідними моноамінергічними шляхами, збільшення експресії BDNF нейронами нижче рівня травми та залежного від BDNF полегшення активації KCC2, збільшення експресії мотонейронами фосфорильованої форми фактора транскрипції CREB (*cyclic AMP response element-binding [protein]*), субодиниці GluR1 AMPA-рецептора, збільшення амплітуди ЗПСП на поверхні мотонейронів при стимуляції Ia-аферентів, збільшення активності та стимуляцію спраутингу волокон кірково-спинномозкового шляху, збільшення експресії FGF-2 у тканині гіпокампа [оглянуто у: 51, с. 696–699; 106].

На думку деяких дослідників, найефективнішим засобом зменшення спастичності та покращення довільної рухової активності є використання реабілітаційного лікування з моделюванням типових для звичної локомоції рухів [106]. Важливо також, що засоби фізичної нейрореабілітації чинять позитивний вплив на перебіг автономної дизрефлексії при ХСМТ, наприклад, її судинного компоненту [428].

Як уже зазначалося, формування синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при спінальній травмі залежить від реалізації запального процесу, характерного у тому числі і для будь-якого нейроінженерного втручання трансплантаційного типу [429, 430]. Попри цей очевидний факт, вивчення впливу такого роду втручань при спінальній травмі на перебіг синдрому спастичності

[431, 432] та хронічного больового синдрому [433–437] становить міноритарну частку робіт, присвячених відновному лікуванню ХСМТ. Нейроінженерні прорегенераційні втручання збільшують частку серотонінергічних волокон каудальніше рівня травми спинного мозку [387], що на тлі надмірної чутливості рецепторів 5-HT_{2C} денервованих мотонейронів до ліганду повинно поглиблювати прояви спастичності. Зважаючи на це, дослідження впливу нейроінженерних втручань на перебіг синдрому спастичності при ХСМТ залишається актуальним.

На цьому тлі важливими є результати ряду непересічних вітчизняних робіт, що демонструють вплив нейроінженерних втручань I-го покоління на перебіг синдрому спастичності при дитячому церебральному паралічі [438, 439]. Так, було встановлено, що аlogenна трансплантація ембріональної нервової тканини протягом перших місяців призводить до зменшення концентрації дофаміну та ГАМК у лікворі хворих зі спастичною формою ДЦП, покращує рухову та поструральну активність, обумовлює збільшення амплітуди пасивних рухів у суглобах на рівні маніфестації спастичності, зменшення тонуусу спастичних м'язів та амплітуди рефлекторних відповідей за їхньою участю.

Висновки до розділу 1.

1. Відновлення функції травмованого спинного мозку є однією з ключових проблем сучасної біомедичної науки; попри низьку поширеність, спінальна травма та синдром післятравматичної спастичності є кумулятивними нозологічними формами, супроводжуються суттєвим погіршенням якості життя постраждалих, є тригерами значних економічних втрат.
2. Дослідження відкритої проникної травми спинного мозку актуальні; патофізіологічні співвідношення між персистуючим стороннім тілом та спинним мозком через низьку об'єктивних причин залишаються практично нез'ясованими.
3. Першочергове клінічне значення у відновному лікуванні більшості форм ХСМТ має відновлення супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони; тканинні

реакції навколо зони травми та в її епіцентрі за участю різноманітних молекулярних факторів пригнічують регенераційний ріст аксонів та їх мієлінізацію.

4. Асистоване відновлення функції спинного мозку можливе в контексті двох принципово відмінних підходів: **а)** шляхом активування та оптимізації механізмів пластичності ЦНС (*реконструктивні, тканинні нейроінженерні та молекулярно-генетичні засоби*); **б)** шляхом протезування функції тієї чи іншої частини рухової системи (*використання мозково–машинного інтерфейсу та біонічних протезів*); досягнення прогресу у лікуванні наслідків ХСМТ можливе за умов поєднання означених підходів на тлі нівелювання нейрогенних ускладнень спінальної травми — синдрому спастичності, хронічного больового синдрому та синдрому вегетативної дизрефлексії.

5. Тканинна нейроінженерія ґрунтується на створенні умов для регенераційного росту аксонів, передусім, шляхом трансплантації у зону травми клітин різного фенотипу у комплексі з матриксами — квазітканинними каркасами різної первинної хімічної структури.

6. В нормі підпорогова плато-деполяризація мотонейрона у відповідь на супраспінальні серотонін/норадренергічні впливи підсилює ефект надпорогових збуджуючих впливів до рівня, необхідного для формування задовільної стимуляції м'язових волокон; генерування денервованими мотонейронами плато-потенціалів і продукція високочастотних серій ПД у ранньому періоді ХСМТ пов'язані зі збільшенням активності сегментарної глутаматергічної стимуляції, починаючи з третього тижня — із запальним пригніченням редагування пре-мРНК серотонінових 5-HT_{2C} і, ймовірно, норадреналінових α₁ рецепторів, внаслідок чого синтезуються їх конституційно активні форми.

7. Не менш важливими є механізми спастичності, пов'язані зі зміною експресії рецепторів глутамату та ГАМК, факторів трансмембранного хлорного градієнту, а також пластичності сегментарних нейрональних мереж.

8. Основними механізмами дії засобів тканинної нейроінженерії є стимуляція нейропластичного процесу та трансформація перебігу запалення у тканині

травмованого спинного мозку, отже дослідження впливу цієї категорії відновних втручань на перебіг синдрому спастичності, у світлі даних щодо патогенезу цього ускладнення ХСМТ, актуальна.

9. Між хронічним больовим синдромом та синдромом спастичності існує епідеміологічний та патофізіологічний паралелізм; дослідження функціонального стану нейрональних мереж поверхневих пластин заднього рогу сірої речовини спинного мозку на тлі синдрому спастичності при ХСМТ не проводились.

10. Ефективність використання сучасних штучно конструйованих трансплантатів при ХСМТ потребує співставлення з результатами тканинної нейротрансплантації, серед джерел якої найбільш цікавими є тканина фетального мозочка (*значний вміст прекурсорів глутаматергічних нейронів*), зрілої НЦ (*значний вміст прекурсорів ГАМК-ергічних нейронів*), фетальної нирки (*значний вміст ангіогенних прогеніторів та факторів росту*); скрупульозні дослідження впливу нейроінженерних втручань на перебіг синдрому спастичності, зв'язку між динамікою спастичності та функціональної активності паретичних кінцівок при ХСМТ не проводились.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн експерименту, експериментальні тварини та експериментальні групи

У роботі висвітлено дані дослідження 287 експериментальних тварин — білих безпородних щурів віварію ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України» (ДУ "ІНХ НАМНУ") та Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (ІФ НАНУ). Тварини утримувалися у звичних фізичних умовах при природній змінності циркадного світлового циклу та харчування збалансованим комбінованим кормом *ad libitum*. Під час виконання роботи дотримувались правил 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).

Загалом сформовано 23 експериментальні групи, склад яких та біометричні параметри тварин наведені у табл. 2.1. У дослідженні проаналізовано результативність відновного процесу та динаміку синдрому спастичності також і у двох інтегральних групах ("ЛПП_Σ", "NG_Σ"), сформованих у період 2006–2016 рр. Відображення цих результатів мотивоване міркуваннями наукової етики, з огляду на їхню роль у корекції картини результативності усіх апробованих у роботі нейроінженерних втручань, часто у бік зменшення, що задовільняє вимогу автокритичності у контексті наукового пошуку.

Таблиця 2.1 — Експериментальні тварини та експериментальні групи*

№	Надгрупа	Призначення групи, дизайн експерименту	Абревіатурне позначення групи	Кількість тварин, віварій	Вік, маса тварин на початку експерименту	Стать тварин	Тривалість та часові параметри спостереження, основний метод клінічного дослідження	Забір біологічного матеріалу
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Клініко-експериментальні дослідження варіативності синдрому спастичності	Моделювання ЛПП у тварин зрілого віку	"ЛПП"	16 ДУ "ІНХ НАМНУ"	3–6 міс. 200–300 г	самці	28 тиж.; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	ЕНМГ (<i>H-рефлекс</i> , $n=6$); макроскопічне, світлооптичне та електронномікроскопічне дослідження
2		ІНТЕГРАЛЬНА ГРУПА (<i>математичне позначення суми — Σ</i>) моделювання ЛПП у тварин зрілого віку	"ЛПП Σ "	40 <i>група ЛПП + 34 тварини з попередніх експериментальних сезонів</i> ДУ "ІНХ НАМНУ"	3–6 міс. 200–300 г	самці	16 тиж.; тестування за шкалою BBB стандартизація часової шкали спостережень.	—
3		Моделювання ЛПП у тварин молодого віку (<i>animalium juvenis; σασϰός</i> — судома)	"ЛПП JUV " підгрупа для вивчення динаміки спастичності ($n=8$): "ЛПП σ_{JUV} "	32 ІФ НАНУ (24) ДУ"ІНХ НАМНУ" (8, "ЛПП σ_{JUV} ")	1 міс. 40–50 г	самці	11 тиж. ($n=24$, ІФ НАНУ) та 26 тиж. ($n=8$, ДУ "ІНХ НАМНУ"); тестування за шкалою BBB ($n=32$) та Ashworth ($n=8$; "ЛПП σ_{JUV} "), стандартизація часової шкали спостережень.	—
4		Моделювання ЛПП та негайна імплантація стороннього тіла — (<i>лат. corpus alienum; фрагмент мезопористого гідрогелю</i>) у зону перетину	"CORP ALIEN "	10 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5,5 міс. 200–300 г	самці	26 тиж.; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	ЕНМГ дослідження (<i>H-рефлекс</i> , $n=7$), макроскопічне, світлооптичне та електронномікроскопічне дослідження

***Умовні позначення:** ЛПП — лівобічний половинний перетин (*спинного мозку на рівні T₁₁*); NG — макропористий гідрогель "NeuroGel"; ЕНМГ — електронейроміографія; H-рефлекс — рефлекс Гофмана; жовтим позначені комірки, у яких відображені інтегральні групи, сформовані за участю тварин даного дослідження та попередніх досліджень (*групи "ЛПП Σ " та "NG Σ "*); ТТНЦ — трансплантація тканини нюхової цибулини; ТТФМ — трансплантація тканини фетального мозочка; ТТФН — трансплантація тканини фетальної нирки; НСК — нейрогенні стовбурові клітини; СККМ — стовбурові клітини кісткового мозку; СКНГ — стовбурові клітини нервового гребня.

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Клітинні та молекулярно-генетичні дослідження механізмів спадковості	Моделювання ЛПП у тварин молодого віку	—	10 ІФ НАНУ	1 міс. 40–50 г	самці	5,5 тиж.	ЕНМГ дослідження (<i>H-рефлекс</i> , $n=10$)
6		Інтактні тварини для ЕНМГ-дослідження	—	7 ДУ "ІНХ НАМНУ"	2,5 міс. 150–200 г	самці	—	ЕНМГ-дослідження (<i>H-рефлекс</i> , $n=7$)
7		Моделювання ЛПП у тварин молодого віку для клітинного електрофізіологічного дослідження	—	10 ІФ НАНУ	1 міс. 40–50 г	самці	4 тиж. ; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень.	$n=5$: ЕНМГ (<i>H-рефлекс</i>) + клітинне електрофізіологічне дослідження
8		Моделювання ЛПП у тварин молодого віку для молекулярно-генетичного дослідження (<i>вивчення експресії мРНК деяких елементів медіаторних систем</i>)	—	15 <i>підгрупи:</i> 1 — ЛПП $n=4$; ДУ "ІНХ НАМНУ" 2 — <i>несправжньо-оперовані</i> $n=7$, ІФ НАНУ; 3 — <i>інтактні</i> $n=4$; ІФ НАНУ	3 міс. 200 г; інтактні на момент забиття — 5 міс.	самці	6 тиж. (<i>несправжньооперовані, ЛПП</i>)	—

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Тканинні нейроінженерні втручання II-го покоління	Моделювання ЛПП та негайна імплантатія фрагменту макропористого гідрогелю NG у зону перетину	"NG"	20 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5,5 міс. 200–300 г	самці	28 тиж.; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	ЕНМГ дослідження (<i>H-рефлекс, n=10</i>), макроскопічне, світлооптичне та електронномікроскопічне дослідження
10		ІНТЕГРАЛЬНА ГРУПА: моделювання ЛПП та негайна імплантатія фрагменту макропористого гідрогелю NG у зону перетину	"NGΣ"	57 група "NG" + 37 тварини попередніх експериментал ьних сезонів ДУ "ІНХ НАМНУ"	5,5 міс. 200–300 г	самці	16 тиж.; тестування за шкалою BBB, стандартизація часової шкали спостережень	—
11		Моделювання ЛПП та негайна імплантатія тунельованого ксероматриксу на основі хітозану (<i>chitosan</i> , від грецьк. <i>χιτών</i> — <i>одежа, шкіра, оболонка</i>) у зону перетину	"ΧΙΤΩ"	9 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5,5 міс. 200–300 г	самці	26 тиж.; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	—
12	Тканинні нейроінженерні втручання I-го покоління	Моделювання ЛПП та негайна алотрансплантатія у зону перетину фрагменту зрілої нюхової цибулини	"ТТНЦ"	34 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5,5 міс. 200–300 г	самці	26 тиж.; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	ЕНМГ дослідження (<i>H-рефлекс, n=19</i>), макроскопічне, електронномікроскопічне дослідження
13		Моделювання ЛПП та негайна алотрансплантатія у зону перетину фрагменту фетального мозочка	"ТТФМ"	15 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5,5 міс. 200–300 г	самці	26 тиж.; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	ЕНМГ дослідження (<i>H-рефлекс, n=9</i>), макроскопічне, електронномікроскопічне дослідження
14		Моделювання ЛПП та негайна алотрансплантатія у зону перетину фрагменту фетальної нирки	"ТТФН"	8 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5,5 міс. 200–300 г	самці	26 тиж.; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	ЕНМГ дослідження (<i>H-рефлекс, n=7</i>), макроскопічне, електронномікроскопічне дослідження

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	Тканинні нейроінженерні втручання III-го покоління	Моделювання ЛПП та нехайна імплантація фрагменту макропористого гідрогелю NG , асоційованого з фетальними нейрогенними стовбуровими клітинами фетального гіпокампа миші.	<p>"NG+НСК"</p> <p><u>підгрупи:</u></p> <p>"NG+НСК_{мк}" — тварини протягом усього періоду експерименту утримували у клітках малого розміру (<i>малих клітках, мк</i>);</p> <p>"NG+НСК_{вк}" — тварини протягом усього періоду експерименту утримували у клітках великого розміру (<i>великих клітках, вк</i>)</p>	<p>20</p> <p>ІФ НАНУ</p> <p><u>підгрупи:</u></p> <p><i>n=11, n=9</i></p>	5 міс. 200–300 г	самці	28 тиж. ; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	Імуногістохімічне дослідження
16		Моделювання ЛПП та нехайна імплантація фрагменту макропористого гідрогелю NG , асоційованого зі стовбуровими клітинами кісткового мозку (СККМ) зрілої миші–самця	"NG+СККМ"	<p>16</p> <p>ІФ НАНУ</p>	5 міс. 200–300 г	самці	28 тиж. ; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	Імуногістохімічне дослідження
17		Моделювання ЛПП та нехайна імплантація фрагменту макропористого гідрогелю NG , асоційованого зі стовбуровими клітинами нервового гребеня (СКНГ) зрілої миші–самця.	<p>"NG+СКНГ"</p> <p><u>підгрупи:</u></p> <p>"NG+СКНГ_♂" (<i>самці, n=6</i>)</p> <p>"NG+СКНГ_♀" (<i>самиці, n=6</i>)</p>	<p>12</p> <p>ДУ "ІНХ НАМНУ" ІФ НАНУ</p>	5 міс. 200–300 г	<p><u>самці</u> n=6, NG+СКНГ_♂ , ІФ НАНУ</p> <p><u>самиці</u> n=6, NG+СКНГ_♀ ж ДУ "ІНХ НАМНУ"</p>	28 тиж. ; тестування за шкалою BBB та Ashworth, стандартизація часової шкали спостережень	Імуногістохімічне дослідження

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
18	Вивчення динаміки супраспінальної гіпотонії	Моделювання супраспінальної гіпотонії шляхом локальної дозованої травми лівої півкулі мозочка	"К-1СЕР"	15 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5 міс. 200–300 г	самки	7 тиж.; BWT (<i>beam walking test</i>) в кінці кожного тижня спостереження	Патоморфологічні та імунологічні дослідження
19		Моделювання супраспінальної гіпотонії шляхом локальної дозованої травми лівої півкулі мозочка з механічним очищенням вогнища забиття на 7 добу	"К-2СЕР"	6 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5 міс. 200–300 г	самки	7 тиж.; BWT (<i>beam walking test</i>) в кінці кожного тижня спостереження	Патоморфологічні та імунологічні дослідження
20		Моделювання супраспінальної гіпотонії шляхом локальної дозованої травми лівої півкулі мозочка з механічним очищенням вогнища забиття на 7 добу і алотрансплантацією тканини зрілої нюхової цибулини	"ТТНЦСЕР" "	6 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5 міс. 200–300 г	самки	7 тиж.; BWT (<i>beam walking test</i>) в кінці кожного тижня спостереження	Патоморфологічні та імунологічні дослідження
21		Моделювання супраспінальної гіпотонії шляхом локальної дозованої травми лівої півкулі мозочка з механічним очищенням вогнища забиття на 7 добу і алотрансплантацією тканини фетального мозочка	"ТТФМСЕР" "	7 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5 міс. 200–300 г	самки	7 тиж.; BWT (<i>beam walking test</i>) в кінці кожного тижня спостереження	Патоморфологічні та імунологічні дослідження
22		Моделювання супраспінальної гіпотонії шляхом локальної дозованої травми лівої півкулі мозочка з механічним очищенням вогнища забиття на 7 добу і алотрансплантацією тканини фетальної нирки	"ТТФНСЕР" "	6 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5 міс. 200–300 г	самки	7 тиж.; BWT (<i>beam walking test</i>) в кінці кожного тижня спостереження	Патоморфологічні та імунологічні дослідження
23		Група інтактних тварин для зрівняння результатів імунологічних досліджень при гіпотонії	—	13 ДУ "ІНХ НАМНУ"	5 міс. 200–300 г	самки	—	Імунологічні дослідження

2.2. Експериментальні моделі, використані у дослідженні

2.2.1. Модель травми спинного мозку.

Усі дослідження перебігу ХСМТ у межах даної роботи виконано на моделі лівобічного перетину половини спинного мозку (ЛПП) у нижньогрудному відділі [440, 441]. В усіх випадках трансплантацію тканинних чи штучних елементів у зону перетину здійснювали одразу ж після моделювання ЛПП.

Оперативні втручання здійснювали за загального знеболення, що досягали шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину ("*Sedazin*", "*Biowet*", Польща; 15 мг/кг) і кетаміну ("*Calypsol*", "*Гедеон Ріхтер А.О.*", Угорщина; 70 мг/кг). Після ретельного видалення шерстистого покриву спинної та поперекової ділянки поверхню шкіри дезінфекували 5%-им спиртовим розчином йоду або розчином повідон-йоду ("*Бетадин*", *EGIS*, Угорщина). Зону ймовірного розташування T₁₁ визначали, спираючись на пальпаторне виявлення каудального кінця грудної клітки з боку її фіксації до хребтового стовбура. Тварину фіксували на оперативному столику головою ліворуч, враховуючи момент ініціації ламінектомії (див. далі) та латералізацію мануальних навиків хірурга. Дотримуючись правил асептики, шкіру розтинали по лінії, що з'єднує остисті відростки T₈–L₂ хребців. Скелетували остисті відростки T₉–L₁, кровотечу спиняли шляхом тампонування. Робочий кінець напівтупого списоподібного сталевого стрижня (довжина – 15 см, рукоятки – 7 см, товщина робочого кінця – 1 мм) укладали під кутом 45° (вершина кута – рострально) у жолоб, утворений прикореневою частиною остистого відростка T₁₂ та скелетованою лівою частиною дорзальної поверхні дужки цього ж хребця. Здійснювали ростральний рух у жолобі до моменту потрапляння робочого кінця під каудальний край дужки T₁₁, який черепицеподібно розташовується поверх (дорзальніше) рострального краю дужки T₁₂. Кінець спису заглиблювали у перфорований таким чином канал хребта до моменту, коли незначні рухи рукоятки уверх супроводжувалися легкими моторними відповідями лівої кінцівки. У сформоване таким чином вікно

хребтового каналу заводили браншу зігнутого по ребру москітоподібного затискача, яким здійснювали обмежену, латералізовану ліворуч ламінектомію на рівні T_{11} , зберігаючи при цьому суглобові відростки, максимально відкриваючи лівий півокіл задньобічної поверхні спинного мозку, асоційованої з задніми корінцями та спінальними нервами ростральних сегментів.

Під час виконання ламінектомії, особливо найбільш латеральних відділів, спостерігали венозну кровотечу, спричинену руйнуванням елементів епідурального венозного сплетення. Кровотеча спинялася самочинно протягом ~5 хв, після чого за допомогою списоподібного офтальмологічного скальпеля (*як варіант – голкою інсулінового шприца*) проводили наскрізний прокол тканини спинного мозку зразу ж біля лівого краю задньої серединної артерії так, що лезо скальпеля знаходилося в сагітальній площині, рукоятка – перпендикулярно дорсальній поверхні спинного мозку. Після гемостазу, у рану спинного мозку заводили одну з бранш офтальмологічних ножиць таким чином, щоб при повному їх відкритті в проміжок між браншами потрапляла тканина усієї лівої половини поперечника спинного мозку. При цьому ножиці встановлювали рукоятковою частиною в площині поперечного перерізу спинного мозку, перпендикулярно дорсальній його поверхні. В декілька прийомів перетинали тканину лівої половини поперечного перерізу спинного мозку на рівні T_{11} .

Після гемостазу проводили контроль повноти перетину пучків лівої частини спинного мозку. З цією метою в місце дефекту тканини спинного мозку вводили зведені бранші скривленого по ребру офтальмологічного пінцета, обтягнуті марлевою тканиною і, впираючись ними в передню поверхню каналу хребта в ділянці перетину, проходили по внутрішній поверхні каналу в напрямку від передньої його серединної лінії до краю відлому кореня дужки. У такий спосіб зменшували ймовірність неповного перетину латеральних ділянок білої речовини спинного мозку. При цьому відбувалося повторне ушкодження епідуральних венозних сплетінь, що супроводжувалося доволі інтенсивною венозною кровотечею.

Означимо наступні 2 особливості техніки виконання ЛПП. У зрілих щурів площа поперечника каналу хребта у нижньогрудному відділі значно перевищує площу поперечного перерізу спинного мозку. В латеровентральних напрямках від центральної осі формуються симетричні кишечеподібні заглиблення, виповнені епідуральними венозними сплетеннями. Дужки хребців на цьому рівні мають своєрідну анатомію: лише незначна за площею дорзальна їх поверхня може бути легко звільнена від прилягаючих м'язів і видалена блоком із остистими відростками. Більш об'ємна частина залишається щільно зв'язаною із м'язами спини, суглобовими відростками і формує дорзальну стінку описаного вище латерального кишечеподібного заглиблення. Повне руйнування цієї структури пов'язане із резекцією суглобових поверхонь, призводить до втрати стабільності хребта, супроводжується значною травматизацією, вираженою венозною кровотечею і значно ускладнює перебіг післяопераційного періоду. Латеральне розташування волокон важливих для локомоції низхідних шляхів може бути причиною неповного їх перетину саме зважаючи на описану анатомічну особливість хребтового каналу (*~5 % тварин уже протягом першого тижня демонстрували ПФ ЗІК вище 11 балів ВВВ, тварини виключали з експерименту*), тому сліпий контроль повноти перетину є важливим моментом виконання ЛПП.

Ще однією умовою коректного виконання ЛПП є збереження цілісності задньої серединної артерії спинного мозку. У випадку її ушкодження спостерігається блискавичне наростання набряку–набухання спинного мозку на рівні втручання, формується глибока нижня параплегія, що практично не регресує з часом (*близько 5 % усіх проперованих тварин*). Тому важливо обмежувати зону мієлотомії парасагітально. За адекватного виконання вказаних оперативно-хірургічних умов, вигляд зони травми повинен відповідати відображеному на рис. 2.1 та 2.2.

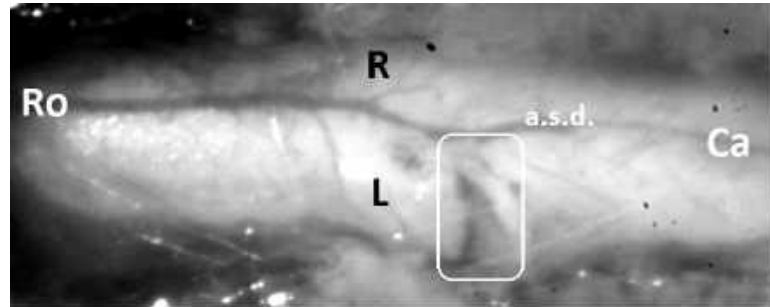
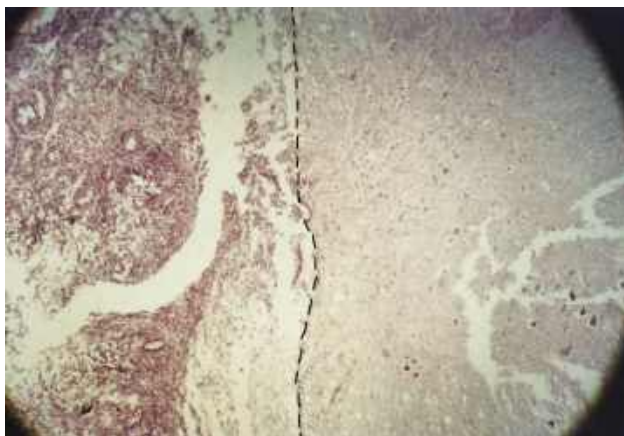
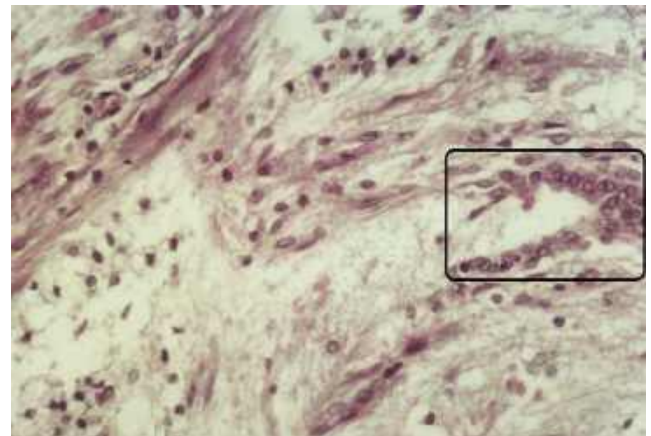


Рисунок 2.1 — Вигляд операційного поля одразу після виконання ЛПП. Умовні позначення: Ro – рострально, Ca – каудально, R – праворуч, L – ліворуч, a.s.d. – a. spinalis dorsalis. Рамкою окреслено зону ЛПП. Зб. $\times 12$



а



б

Рисунок 2.2 — Зона виконання ЛПП через 1 (а) та 2 (б) тиж після втручання. Епендимарна стінка центрального каналу наполовину зруйнована (а, б). Зона ЛПП заповнена нейроінженерним матриксом (а). Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. $\times 50$ (а), $\times 400$ (б) [58, с. 6 кольорової вклейки]

Після самовільної зупинки кровотечі у тварин груп "NG", "CORPALIEN", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН", "NG+НСК", "NG+СККМ", "NG+СКНГ", "ХІТΩ" виконували трансплантацію відповідної тканини чи штучно сформованого матриксу. У несправжньооперованих тварин (група №8; табл. 2.1) виконували лише латералізовану ліворуч ламінектомію описаним вище чином, без моделювання ЛПП. У тварин усіх експериментальних груп вікно доступу в хребтовий канал прикривали фрагментом підшкірної фасції, м'які тканини та шкіру в зоні доступу зашивали крученими поліамідними хірургічними нитками (ум. номери "0", "1", ПО "Хімволокно", Київ) у два ряди вузлових швів. Ділянку рани обробляли розчином повідон-йоду ("Бетадин", EGIS, Угорщина). З метою профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ВАТ "Київмедпрепарат") у дозі 1 млн ОД на 1 кг живої маси (~150–200 тис ОД, 1 мл приготовленого розчину на одну тварину). У якості протизапальної і протинабрякової терапії застосовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 6 мг/кг живої маси. Після вказаних маніпуляцій тварини протягом 2–4 годин утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30° С).

На етапі оперативного втручання та у перші години після його завершення летальність складала ~25 %, визначалася помилками у виконанні наркотизування, збільшенням тривалості чи, навпаки, прискореним веденням оперативного втручання, об'ємом крововтрати. За наявності цих негативних умов у післяопераційному періоді спостерігали ознаки системного порушення гемостазу — просякання кров'ю шкірної та слизової облямівки ока, гематурію, а також виражену слабкість, — що часто закінчувалося загибеллю тварини.

Летальність у віддаленому періоді травми становила ~15 % і спричинялася, ймовірно, розвитком інфекційно-запальних ускладнень. Моделювання *повного* поперечного перетину спинного мозку (T₁₁) в аналогічних умовах утривання тварин (до переліку експериментальних груп не включали) супроводжувалося абсолютною летальністю протягом перших двох тижнів експерименту.

У більшості тварин відмічали задовільну повноту перетину половини спинного мозку (рис. 2.2), спостерігали типовий процес післятравматичної організації [51, с. 733–744].

2.2.2. Модель тимчасової супраспінальної гіпотонії.

З метою моделювання стану гіпотонії використовували оригінальну модель фокальної відкритої травми півкулі мозочка зрілого щура [442, 443]. Оперативні втручання здійснювали під загальним знеболенням (п. 2.2.1). Після ретельного гоління голови та верхньої шийної ділянки, поверхню шкіри дезінфікували 5% спиртовим розчином йоду, на рівні зовнішнього потиличного гребеня проводили поздовжній лінійний розріз шкіри парамедіанно, на відстані 3–4 мм від серединної лінії ліворуч, довжиною 1,5–2 см. Потиличну та частину *лівої* тім'яної кістки скелетували. Фрезовий отвір накладали на лусці потиличної кістки, відступивши 3–4 мм від *лівої* гілки лямбдоподібного шва і 5–7 мм *ліворуч* від серединної лінії. Отвір розширювали до розмірів трепанаційного вікна діаметром 5 мм шляхом резекції частини луски потиличної та прилеглої частини тім'яної кістки, тверду мозкову оболонку (ТМО) залишали інтактною.

Тварину фіксували на предметному столику черевцем донизу. Через передній край столика голову максимально згинали з метою розширення операційного доступу до луски потиличної кістки, фіксували плоскими бічними затискачами. Пристрій для нанесення травми складався з пружинного ударника та металевієї пластини з реєструючими тензоелементами, до якої перпендикулярно жорстко фіксували стрижень з регульованою довжиною діаметром 3 мм. Вільний кінець стрижня вводили в трепанаційний отвір впритул до поверхні ТМО. Пластину жорстко фіксували на предметному столику додатковими затискачами. Пружинний ударник фіксували над пластиною, а його бойок підводили до проекції точки кріплення ударного стрижня на протилежній площині пластини. Після калібрування фіксатор пістолетного ударника відпускали, удар бойка силою 81,79 Н передавався через стрижень на ТМО та прилеглу речовину мозку. На

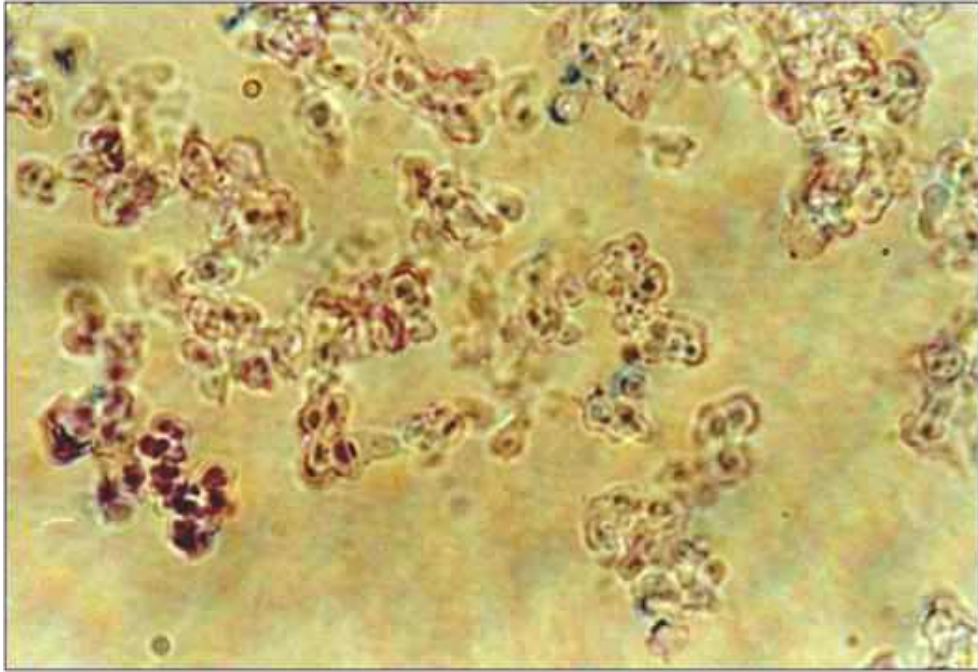
основі аналізу тензограм тварини, що отримували удар нетипової сили виключали з експерименту. Над трепанаційним вікном м'які тканини пошарово зашивали (*n.* 2.2.1), ділянку рани обробляли 5% спиртовим розчином йоду, здійснювали антибактеріальну терапію (*n.* 2.2.1), алгоритм післяопераційного догляду — аналогічний описаному вище (*n.* 2.2.1). Загальна летальність за період проведення експериментального дослідження не перевищувала 10 %, обумовлювалася загибеллю тварин протягом першої доби після проведення оперативного втручання.

Оперативне втручання у групах "К-2_{CER}", "ТТФМ_{CER}", "ТТНЦ_{CER}" та "ТТФН_{CER}" на 7-му добу після травми здійснювали під загальним знеболенням за аналогічного введення наркотичних препаратів (*n.* 2.2.1). З дотриманням правил асептики формували вікно оперативного доступу у попередньому об'ємі, візуалізували краї трепанаційного отвору, ТМО розсікали хрестоподібно, вогнище забиття ретельно очищали від некротичних мас мозковою ложечкою. У тварин групи "К-2_{CER}" операцію завершували, тваринам груп "ТТФМ_{CER}", "ТТНЦ_{CER}" та "ТТФН_{CER}" у сформоване ложе укладали, відповідно, фрагмент фетального мозочка, зрілої нюхової цибулини чи фетальної нирки (*n.* 2.3.2), після чого ТМО та м'які тканини пошарово зашивали крученими поліамідними хірургічними нитками (*n.* 2.2.1) у два ряди вузлових швів. Ділянку рани обробляли 5% спиртовим розчином йоду, тварин утримували звичним чином (*n.* 2.2.1).

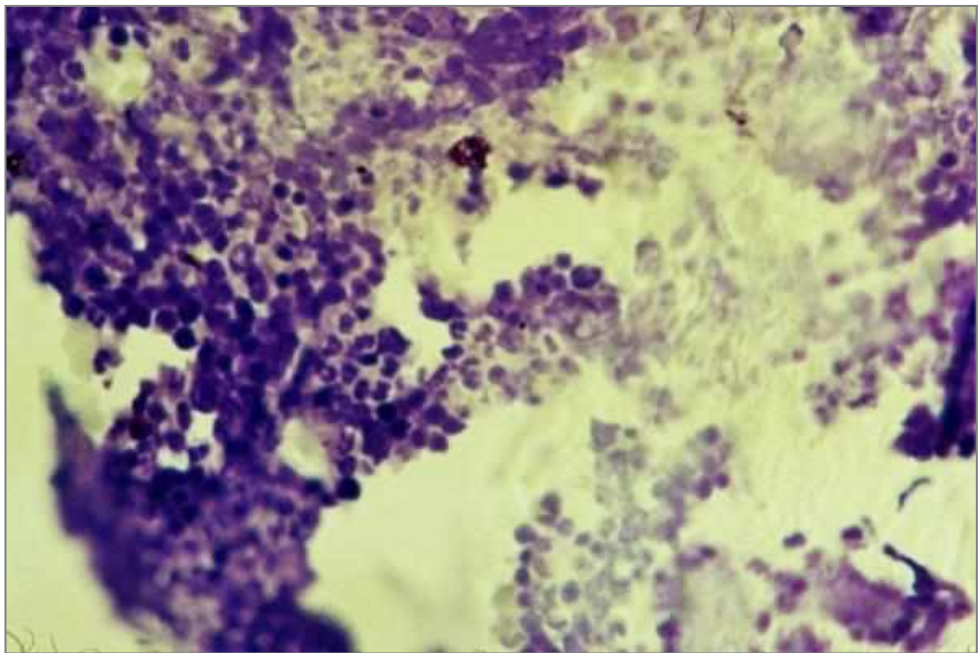
2.3. Матеріали, тканини та багатокомпонентні системи, що використовували для трансплантації

2.3.1. Імплантати групи "NG", "CORP_{ALIEN}" та "XITΩ".

Макропористий гідрогель NeuroGel (NG) (*рис.* 2.3 а) — полімерний матеріал, синтезований в лабораторії E. Pinet (FISO Technologies Inc., Quebec, Ca-



а



б

Рисунок 2.3 — Структура застосованого макропористого гідрогелю (NG, *a*) та його мезопористого аналогу (*б*) у нативних умовах. Забарвлення гематоксилін-еозином (*a*) та тіоніном за Нісслем (*б*). Зб. $\times 50$ (*a*), $\times 20$ (*б*)

nada) з N-(2-гідроксипропіл)метакриламідом в умовах гетерофазної сепарації шляхом радикальної полімеризації у пороутворюючому розчиннику з формуванням дивінілових поперечних зв'язків у присутності азоту у якості газової фази середовища. Після полімеризації ксерогель (*гель у сухій формі*) вміщували у етанол, після набухання відмивали спирт, інші побічні сполуки синтезу видаляли шляхом щоденного вимивання дистильованою водою протягом 2 тиж. Готовий до вжитку гель стерилізували у дистильованій воді шляхом автоклавування, транспортували у герметичних ємкостях у дистильованій воді. Матрикс **NG** являє собою біосумісний полімерний матеріал зі складною просторовою структурою (*рис. 2.3 а*), містить численні аморфні мікро- (<2 нм), мезо- (2–50 нм) і макропори (50–300 нм) [444, 445]. Фрагмент нативного гідратованого матриксу **NG** розміром 2 мм³ з дотриманням правил асептики імплантували у зону ЛПП однієї тварини.

У тварин групи "**CORPALIEN**" у якості імплантату у зону ЛПП використовували цільний фрагмент **мезо**пористого гідрогелю з аналогічною первинною хімічною структурою, однак меншим середнім поперечним перерізом аморфних каналів між округлими серпанковими елементами речовини, вищим коефіцієнтом просторової щільності, меншими розмірами сфероїдних фрагментів речовини (*рис. 2.3 б*), більшою механічною тривкістю та пружністю.

У тварин групи "**XITΩ**" у зону ЛПП імплантували фрагменти (*рис. 2.4*) тунельованого ксероматриксу (*від грецьк. Ξερός — сухий*) на основі хітозану амінополісахариду 2-аміно-2-дезоксид-β-D-глюкану, що утворюється при виробничому дезацетилюванні хітину панцирів червононогих крабів та нижчих грибів. Хітозан середньої молекулярної ваги (*Chitosan medium molecular weight; CAS Number — 9012-76-4; "Sigma-Aldrich", США*) розчиняли в водному розчині оцтової кислоти (2 % *Aqua solution*) для одержання 2 % розчину хітозану. В розчин вносили наважку багатопористих вуглецевих нанотрубок з чистотою 99,8% (1 масовий % розчину; *ТОВ "ТМ Спецмаш", Київ*), диспергували ультразвуковим змішувачем протягом 20 хвилин, вмішували у формоутворюючий об'єм необхідного діаметру та довжини. Макроскопічні поздовжні тунелі формували

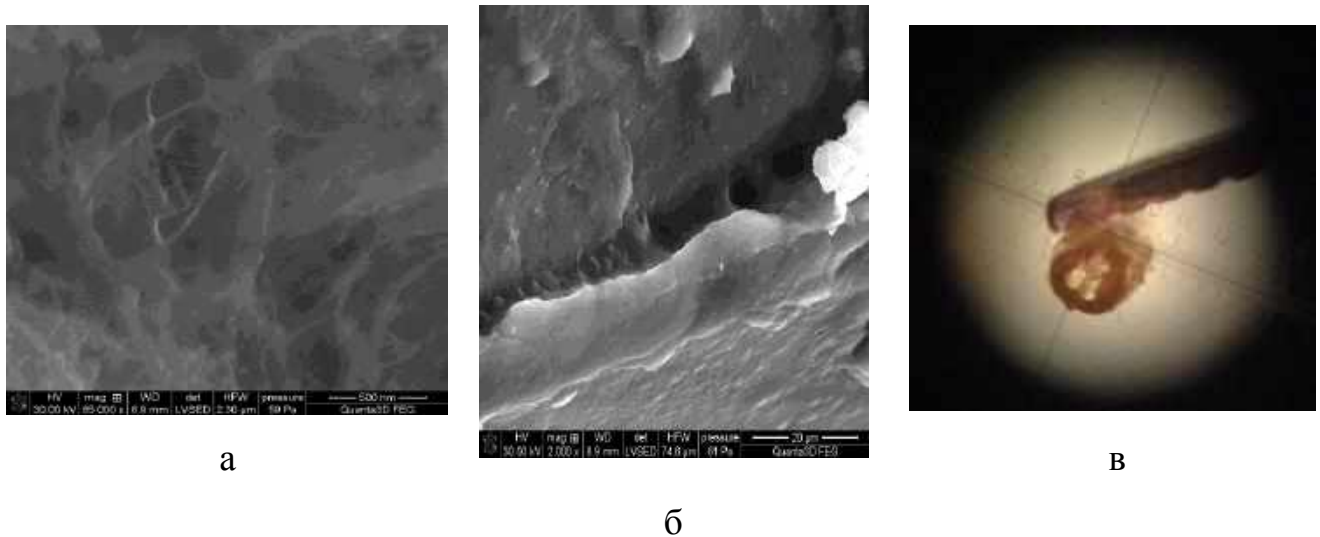


Рисунок 2.4 — Скануюча елетронно-мікрофотограма поверхні хітозанового ксероматриксу (а, б) та мікрофото його тунельованого варіанту [446, 447]. Масштаб ектронно-мікрофотограм наведено у правому нижньому куті, ціна пронумерованих поділок мірної лінійки мікрофото (в) — 1 мм

шляхом занурення каркасу виготовленого із нержавіючої медичної сталі в об'єм суспензії та утримання до завершення висушування матриксу. Залишок оцтової кислоти нейтралізували водним розчином NaOH (1 М *Aqua solution*; Sodium hydroxide 99,9%, CAS Number 1310-73-2; "Sigma-Aldrich", США), заготовки обробляли глутаровим альдегідом (1% *Aqua solution*; *Glutaraldehyde solution 25% in H₂O*, CAS Number 111-30-8; "Sigma-Aldrich", США) з метою підвищення механічної стійкості, отримані композити промивали дистильованою водою, висушували у повітряному середовищі при 70° С протягом 4 год, тунелеутворюючий каркас вилучали (рис. 2.4) [446, 447].

2.3.2. Трансплантати груп "ТТНЦ", "ТТФМ" та "ТТФН", а також "ТТФМ_{CER}", "ТТНЦ_{CER}" та "ТТФН_{CER}".

Нюхову цибулину (НЦ) отримували у щурів-самців (5,5 міс., 300 г; ДУ "ІНХ НАМНУ"; до загального переліку тварин роботи не включені) відразу після забиття шляхом передозування суміші зазначених вище наркотичних засобів. Після декапітації череп розкривали через великий потиличний отвір, після вилучення тканини мозочка, стовбуру та великих півкуль відкривали ростральні кісткові кишені у яких розташовані НЦ; цибулини вилучали, поміщали у стерильний розчин натрію хлориду температурою 37° С, очищали від судинної оболонки, подрібнювали на фрагменти розмірами 2 мм³ [448]. Один з фрагментів використовували для підрахунку кількості живих клітин, інші — утримували в ізотонічному розчині натрію хлориду при температурі 37° С до моменту трансплантації.

Фетальний мозочок вилучали у плода щура 18-ти діб гестації (E18). Вагітну самку щура наркотизували сумішшю зазначених вище наркотичних засобів, фіксували на операційному столику черевцем доверху. Черевце голили, шкіру обробляли розчином бетадину ("EGIS" Pharmaceutical works Ltd [за ліцензією компанії "MUNDIPHARMA AG", Швейцарія] Угорщина). Передню черевну стінку розтинали по середній лінії від мечоподібного відростка груднини до лонного зчленування. Матку з плодами видаляли, вміщували у стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду. Стінку матки розкривали, плоди в амніотичній оболонці вміщували в окрему стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду, вилучали з амніотичної оболонки. Офтальмологічними ножицями поперечно розсікали головку плода у місці переходу її у тіло, видаляли головний мозок. Мозочок відокремлювали і переміщували у стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду. Кожну півкулю мозочка розділяли на 2 приблизно рівні половини розміром 2 мм³ [449]. Фрагмент таких розмірів використовували для підрахунку кількості живих клітин. До моменту трансплантації фрагменти утримували у ізотонічному розчині натрію хлориду при

температурі 37° С. Тканину мозочка, отриману у одного плода, використовували для трансплантації двом тваринам.

Фетальну нирку вилучали у плода щура 18 діб гестації (E18). Вагітну самку наркотизували вказаним вище чином, фіксували на операційному столику черевцем доверху, з дотриманням правил асептики матку з плодами видаляли через лінійний розріз передньої черевної стінки і вміщували у стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду. Тварину виводили з експерименту шляхом передозування вказаних наркотичних препаратів. Стінку матки розкривали, плоди вміщували в окрему стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду, вивільняли з амніотичної оболонки, офтальмологічними ножицями широко розсікали черевну частину по серединній лінії, від передньої поверхні хребта відсепаровували черевний органокomплекс, вилучали обидві нирки, які переносили у стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду. Кожну нирку розділяли на 2 приблизно рівні фрагменти, розміром $\sim 1,5\text{--}2\text{ мм}^3$, одній тварині трансплантували 1 фрагмент; один з фрагментів використовували для підрахунку кількості живих клітин [450]. До моменту трансплантації матеріал утримували в ізотонічному розчині натрію хлориду при температурі 37° С.

Підрахунок кількості живих клітин у трансплантаті у випадку ТТНЦ, ТТФМ та ТТФН здійснювали за допомогою стандартного тесту з трипановим синім після отримання дисоційованої культури, що включало макроскопічне подрібнення фрагменту тканини, багаторазове піпетування у середовищі Ігла, центрифугування одержаної суміші при швидкості 10 тис. об/хв протягом 1 хв, забору осаду, його розведення у середовищі Ігла, додавання у отриману суспензію трипанового синього у пропорції 1/4, витримання протягом 1 хв та оцінку результату фарбування у камері Горяєва. Кількість життєздатних клітин, визначена таким методом, в усіх зазначених варіантах тканинної трансплантації протягом експерименту становила $(76\pm 5)\%$.

2.3.3. Трансплантати груп "NG+НСК", "NG+СККМ" та "NG+СКНГ".

2.3.3.1.

Нейрогенні стовбурові клітини (НСК) отримували у плода миші на 17-ту добу гестації. У стерильних умовах у анестезованої самки миші лінії FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J (*трансгенної за геном зеленого флуорисцентного білка*) на 17-й добі гестації вилучали плоди, у яких виділяли гіпокамп; тканину механічно дисоціювали пастерівськими піпетками різного діаметру у середовищі Neurobasal ("Gibco Invitrogen", США), суспензію пропускали через нейлонові клітинні фільтри ("Falcon", США) з діаметром пор 40 мкм, центрифугували у градієнті щільності (22 % розчин 'Percoll').

Життєздатність клітин визначали методом проточної цитометрії на лазерному цитофлюориметрі-сортері FACSAria ("Becton Dickinson", США) після інкубації суспензії клітин з 7-аміноактиноміцином; вона становила (91,6±0,7) %.

Вміст GFP-позитивних клітин у культурі складав (97,5±0,5) %, Nestin-позитивних клітин — (96±0,5) % (рис. 2.5, 2.6). У подальшому НСК культивували у багатокомпонентному середовищі (96% Neurobasal, 2% B-27 Supplement, 1% Glutamax, 0.1% Sodiumpyruvate, 0.1% NAC, 0.5% пеніцилін/стрептоміцин — "Gibco", Велика Британія) у присутності 10 нМ фактору росту фібробластів 2 ("Sigma", США).

Через 5 діб у середовище укладали фрагменти макропористого гідрогеля NG, розміром 16 мм³, і культивували протягом 10-ти діб (рис. 2.7–2.10), до моменту трансплантації.

За даними імуногістохімічного передтрансплантаційного дослідження фрагментів макропористого гідрогеля NG, асоційованих з клітинами культури НСК, нейрогенні прогенітори проникають у товщу матриксу, зберігають життєдіяльність (рис. 2.11).

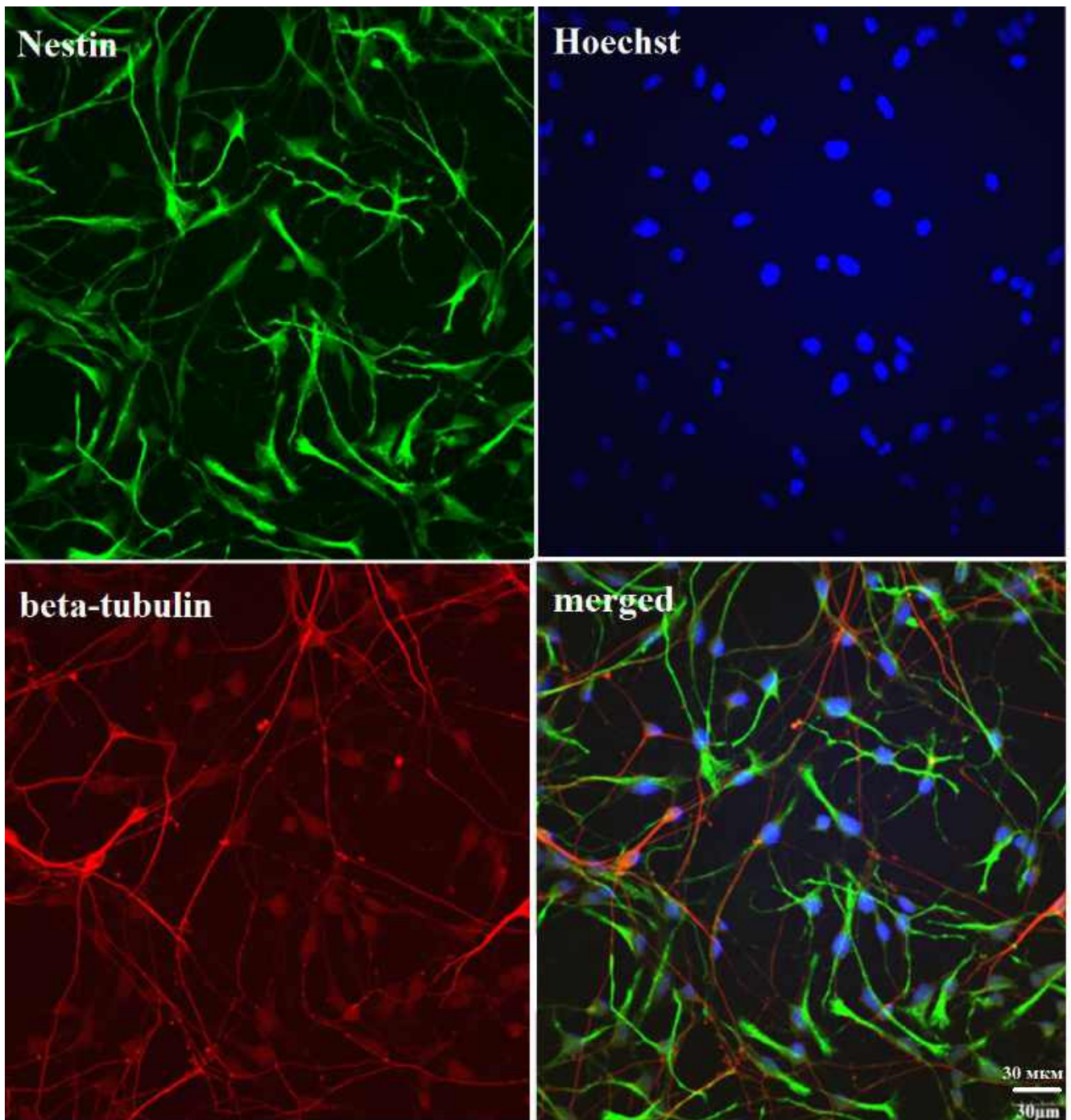


Рисунок 2.5 — Фенотип клітин, отриманих з гіпокампа зародку GFP-позитивної миші, на 5 добу культивування. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти Nestin (зелений колір), β III-тубуліну (червоний колір), а також забарвлення за Hoechst (синій колір); конфокальне суміщення ('merged'; праве нижнє зображення). Масштаб наведено на правому нижньому зображенні (30 мкм)

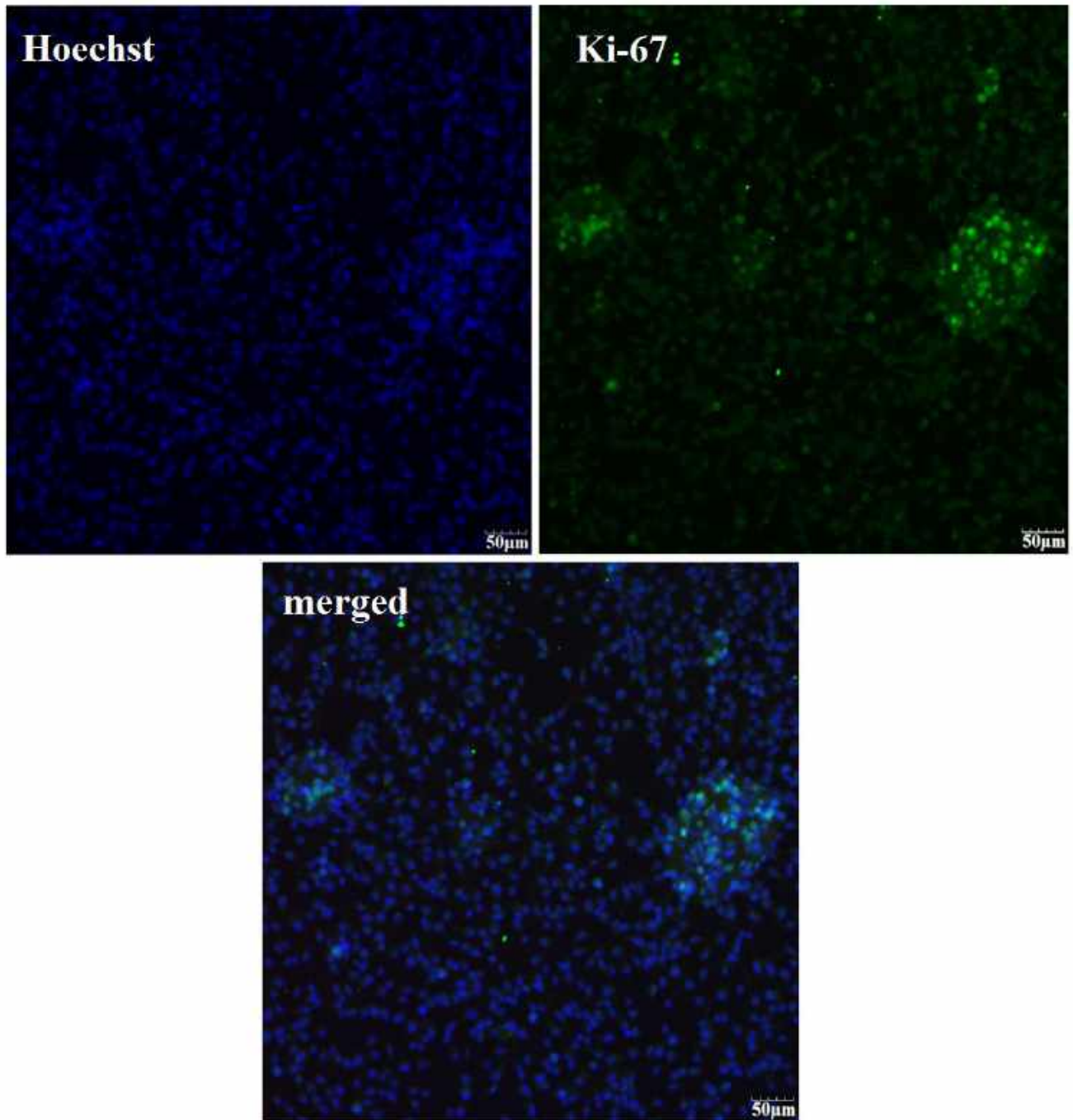


Рисунок 2.6 — Експресія маркера проліферуючих клітин Ki-67 у ядрах (*маркер ядерної ДНК — Hoechst*) клітин, отриманих з гіпокампа зародку GFP-позитивної миші, на 5 добу культивування. Мікрофотографія флюорисцентної картини у культурі при забарвленні за Hoechst (*синій колір*) та вторинними міченими антитілами (*візуалізація Ki-67, зеоений колір*). Конфокальне суміщення (*нижнє зображення*). Масштаб наведено у правому нижньому куті кожного із зображень (50 мкм)

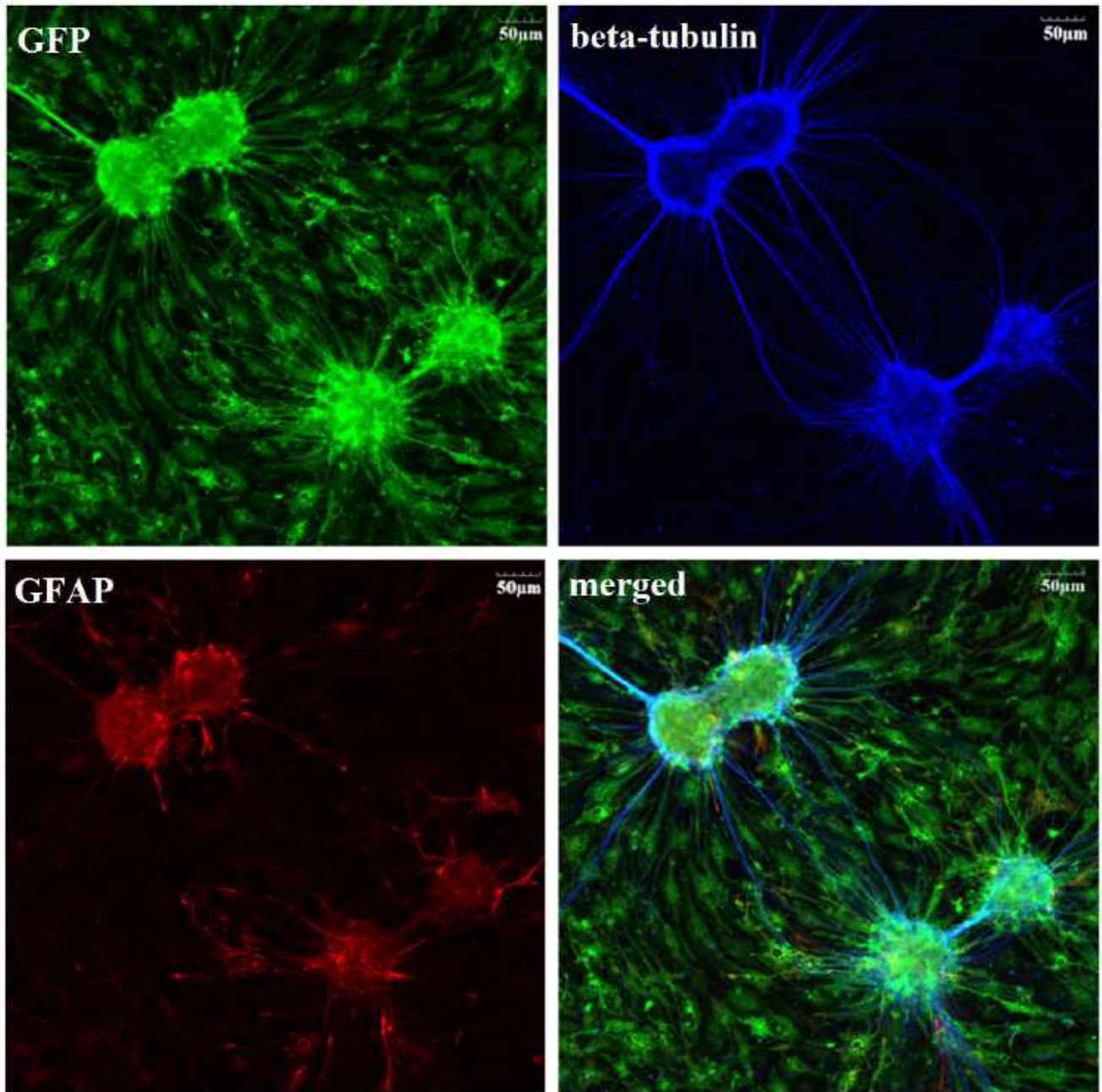


Рисунок 2.7 — Фенотип клітин, отриманих з гіпокампа зародку GFP-позитивної миші, у присутності матриксу NG на 10-ту добу сумісного культивування. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти вказаних у лівому верхньому куті білків. Конфокальне суміщення (*merged*). Масштаб наведено у правому нижньому куті кожного із зображень (50 мкм)

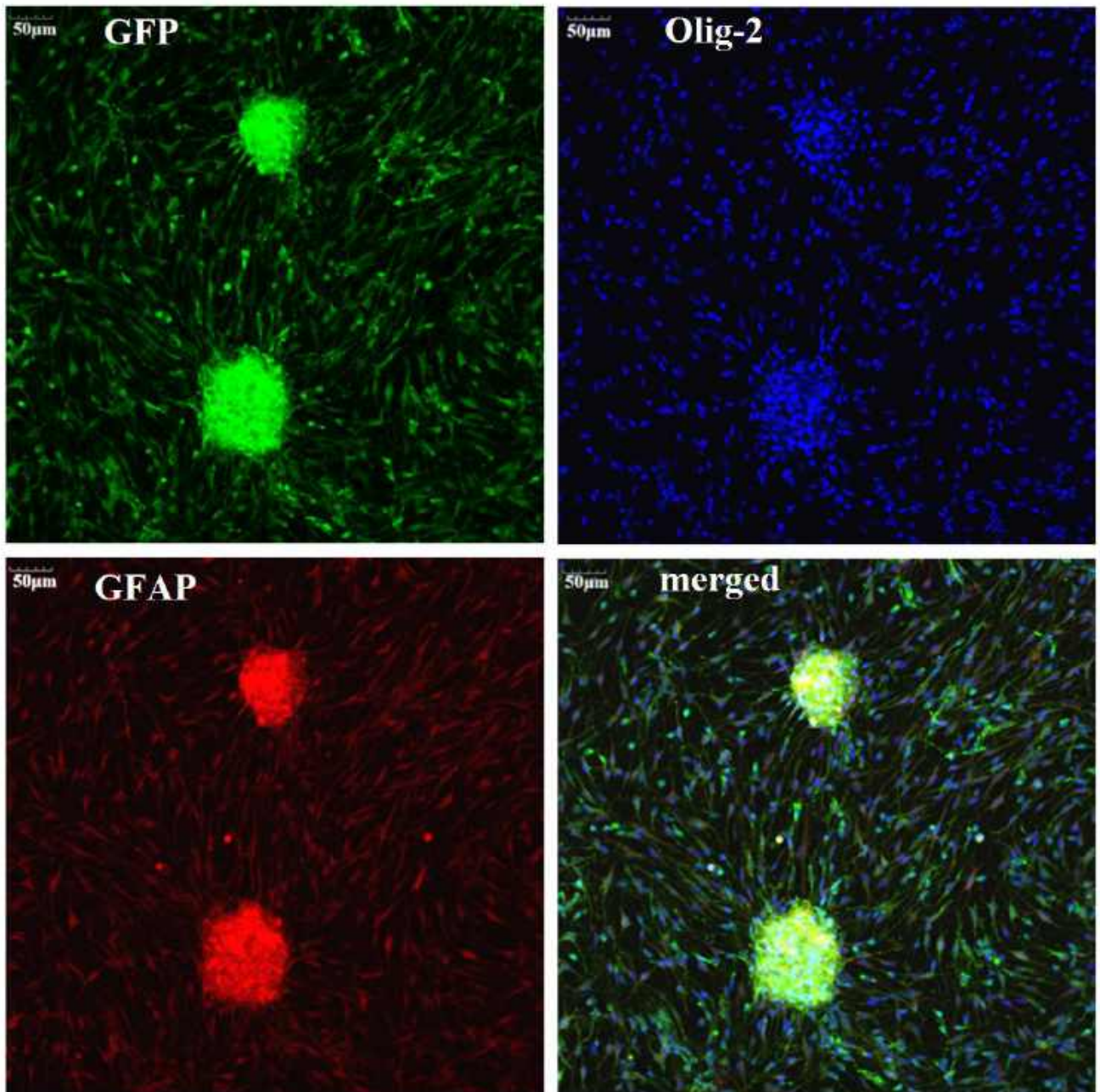


Рисунок 2.8 — Фенотип клітин, отриманих з гіпокампа зародку GFP-позитивної миші, у присутності матриксу NG на 10-ту добу сумісного культивування. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти вказаних у лівому верхньому куті білків. Конфокальне суміщення (*merged*). Масштаб наведено у правому нижньому куті кожного із зображень (50 мкм)

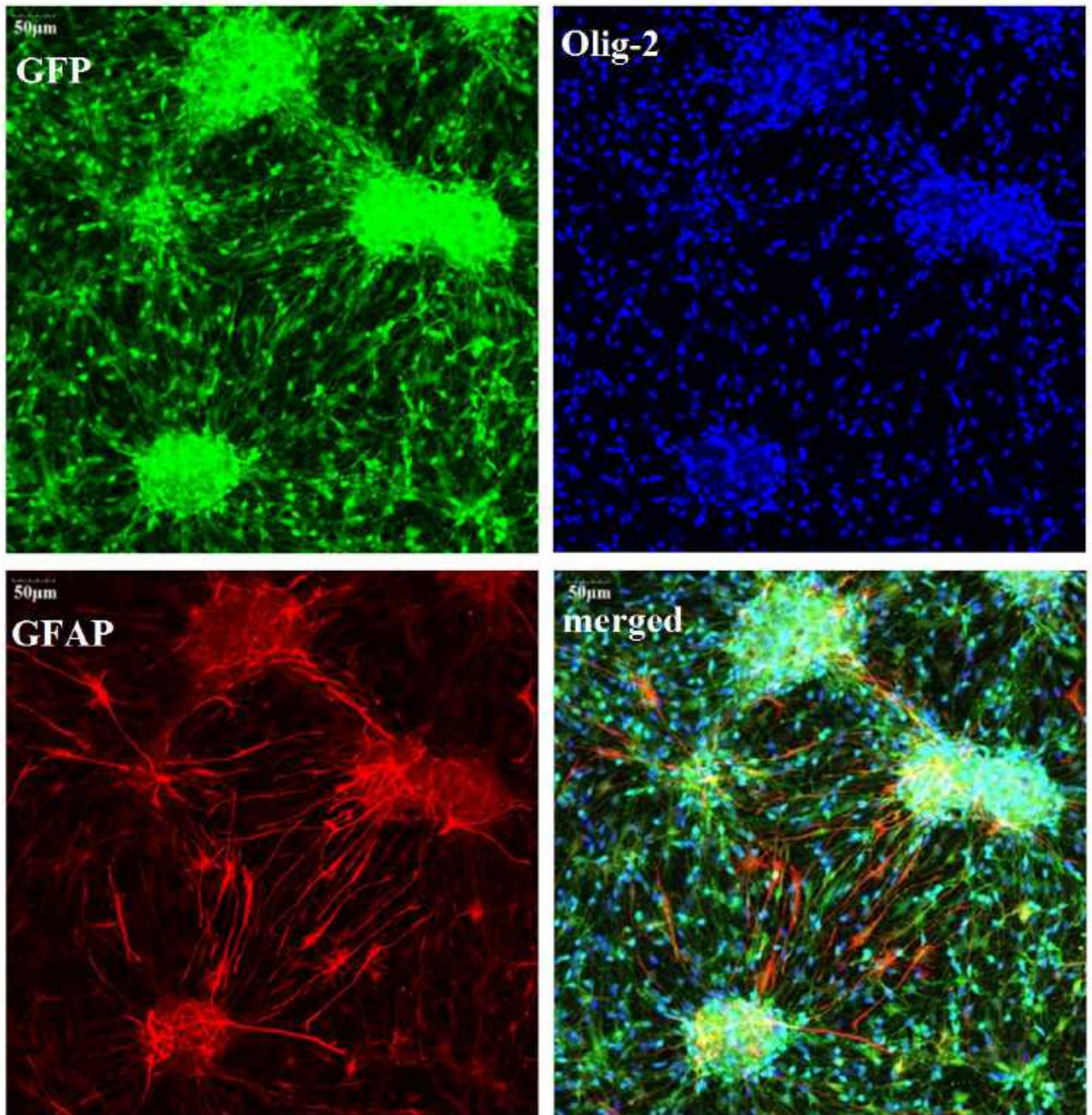


Рисунок 2.9 — Фенотип клітин, отриманих з гіпокампа зародку GFP-позитивної миші, у присутності матриксу NG на 10-ту добу сумісного культивування. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти вказаних у лівому верхньому куті білків. Конфокальне суміщення (*merged*). Масштаб наведено у правому нижньому куті кожного із зображень (50 мкм)

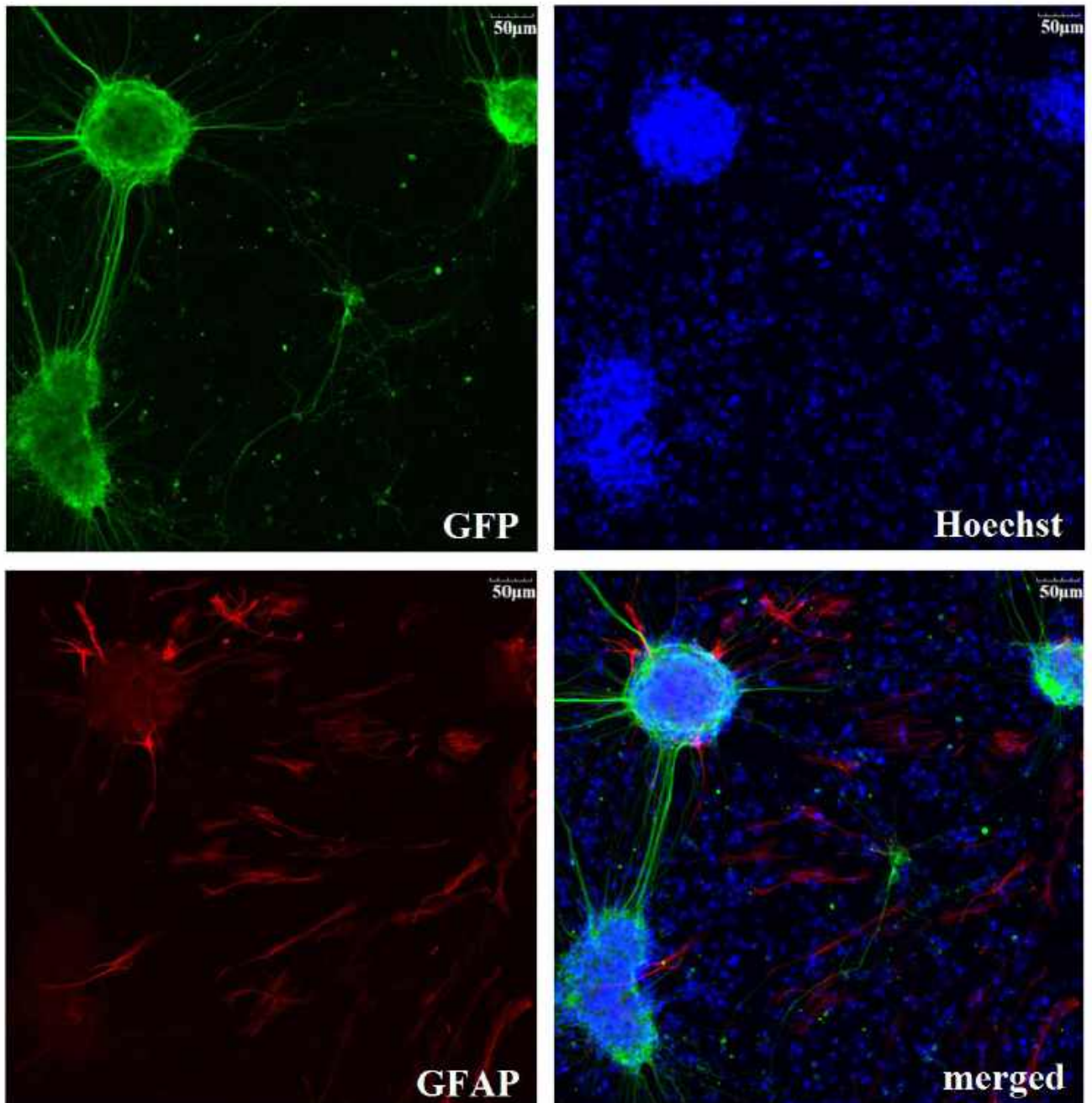


Рисунок 2.10 — Фенотип клітин, отриманих з гіпокампа зародку GFP-позитивної миші, у присутності матриксу NG на 10-ту добу сумісного культивування.

Мікрофотографії флюорисцентної картини при забарвленні за Hoechst та непрямому імуногістохімічному забарвленні антитілами проти вказаних у лівому верхньому куті білків. Конфокальне суміщення (*merged*). Масштаб наведено у правому нижньому куті кожного із зображень (50 мкм)

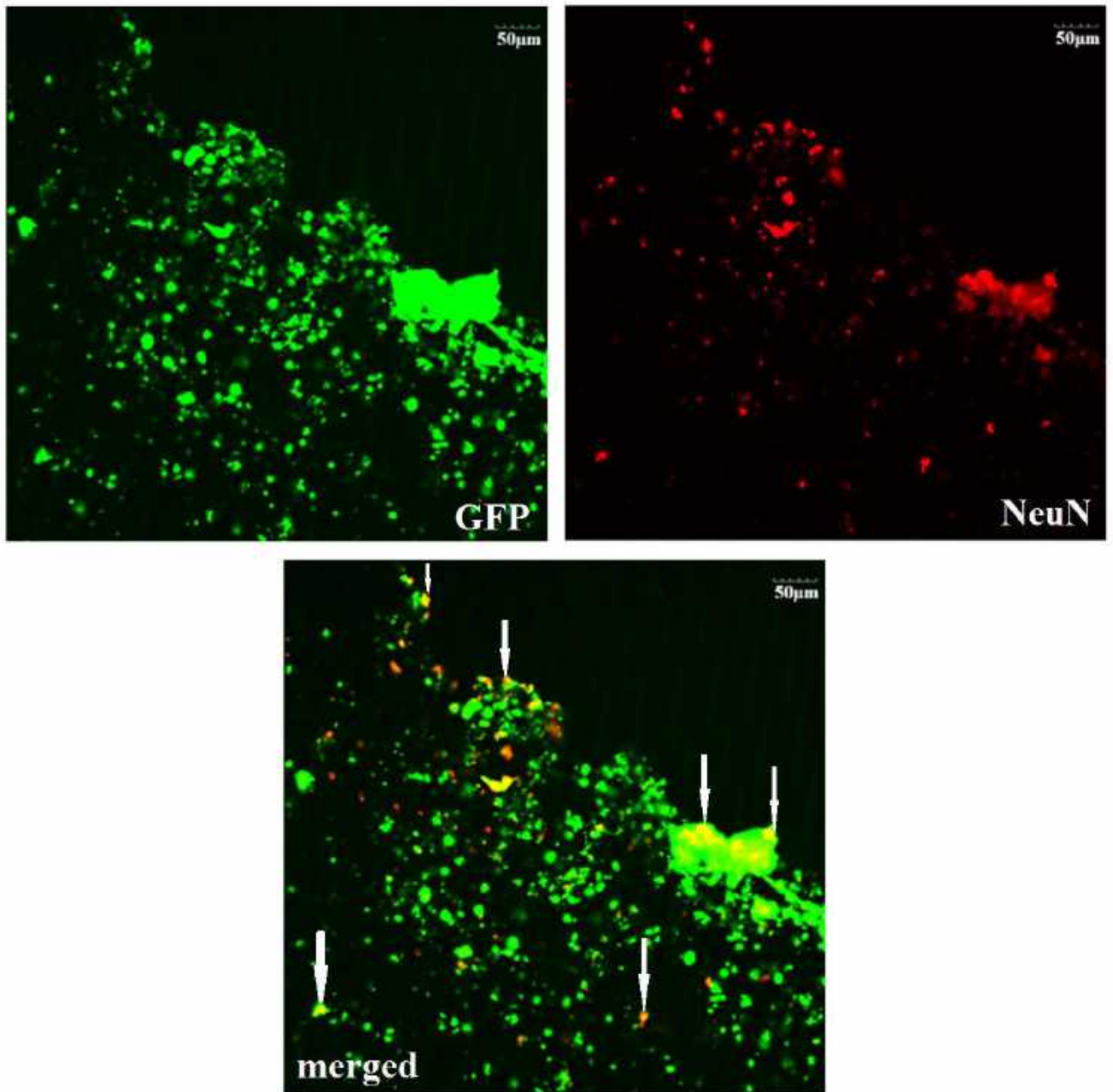


Рисунок 2.11 — Фрагмент матриксу **NG**, асоційованого з НСК, після 10 діб сумісного культивування. Фіксація здійснена безпосередньо перед трансплантацією аналогічних фрагментів. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP (зелений колір) і NeuN (червоний колір), конфокальне суміщення (*merged*). Фокус перегляду — крайова зона фрагменту розміром 2 мм³. Стрілками вказано нейрональні клітини, похідних НСК. Масштаб наведено у лівому верхньому куті кожного із зображень (50 мкм)

2.3.3.2.

Стовбурові клітини кісткового мозку (СККМ) отримували у мишей-самців лінії FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J (*трансгенних за геном зеленого білка флуорисценції*), віком 3 міс, масою 40 г шляхом вимивання з стегнових кісток середовищем RPMI-1640 (Sigma, США). З цією метою у глибоко анестезованій тварини (*внутрішньоочеревинне введення суміші розчинів ксилазину ["Sedazin", "Biowet", Польща; 15 мг/кг] та кетаміну ["Calypsol", "Гедеон Ріхтер А.О.", Угорщина; 70 мг/кг]*) видаляли обидві стегнові кістки шляхом перетину у ділянках колінного та кульшового суглобів, очищали від м'яких тканин, поміщали у 70 % розчин етилового спирту, обидва епіфізарні кінці кожної кістки зтирали, під тиском через діафіз за допомогою інсулінового шприца пропускали рідке середовище RPMI-1640, вимиваючи вміст порожнини кістки. Для підрахунку кількості клітин, об'ємну одиницю отриманого змиву змішували з 3 % розчином оцтової кислоти у пропорції 1:20 і переглядали у камері Горяєва. Отриману суспензію вносили у культуральний флакон з площею поверхні 25 см² або на чашку Петрі діаметром 60 мм, загальна кількість клітин становила не менше 10 млн. У подальшому клітини висівали по 4×10^5 клітин/см² та культивували протягом 2-х тижнів, змінюючи поживне середовище кожні 2–3 доби, в умовах зволоженого повітря з 5 % CO₂ при температурі 37°C. Перший пасаж проводили при 80 % конfluентності моношару, знімаючи клітини за допомогою 0,02 % розчину трипсину/версену ("*Sigma*", США), та пересаджували їх в нові флакони зі щільністю 2×10^4 клітин/см². СККМ на другий пасаж висаджували в 4-ри лункові планшети по 3×10^4 в кожну лунку та культивували протягом 7-ми діб. Частку життєздатних клітин у суспензії визначали на лазерному цитофлюориметрі-сортері BD FACSAria ("*Becton Dickinson*", США) за рівнем накопичення у клітині з денатурованою, фрагментованою чи деспіралізованою ДНК флуорисцентного ДНК-зонду 7-аміноактиноміцину. Відсоток життєздатних клітин у культурі становив $(94,1 \pm 0,6)$ %.

СККМ культивували за стандартних умов у середовищі, що містило 42,5 % RPMI-1640 ("*Sigma*", США), 42,5% DMEM, 15% FBS, 2 mM L-глутаміну, 1нг/мл основного фактору росту фібробластів ("*Sigma*", США).

Фенотипування клітин за маркерами CD34, CD44, CD45, CD73, CD90, CD117 проводили з використанням моноклональних антитіл до мембранних антигенів миші, мічених флуорохромами ("*Becton Dickinson*", США).

Клітини культури досліджували на здатність до направлено диференціювання в адипогенному та остеогенному напрямках. Адипогенне диференціювання включало культивування у середовищі DMEM з високим вмістом глюкози (4,5 г/л; "*Sigma*", США), 5 % конячої сироватки та 10% ембріональної телячої сироватки ("*Sigma*", США), 1 мкл дексаметазону ("*Sigma*", США), 200 мкл індометацину ("*Sigma*", США), 500 мкл ізобутилметилксантину ("*Sigma*", США) та 5 мкг/мл інсуліну ("*Sigma*", США); середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 14 діб. Середовище для остеогенного диференціювання включало: DMEM з низьким вмістом глюкози (1 г/л; "*Sigma*", США), 10% ембріональної телячої сироватки ("*Sigma*", США), 100 нМ дексаметазону ("*Sigma*", США), 10 mM β-гліцерофосфату ("*Sigma*", США) та 50 мкг/мл аскорбат-2-фосфату ("*Sigma*", США). Середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 30 діб. За вивченими ознаками отримана культура відповідала мінімальним критеріям культури СККМ.

Через 5 діб культивування (рис. 2.12) у середовище укладали фрагменти макропористого гідрогеля NG, розміром 16 мм³, культивували протягом 10 діб (рис. 2.13), до моменту трансплантації. Фрагменти розтинали на рівновеликі частини, розміром 2 мм³, одну з яких фіксували для імуногістохімічної верифікації асоційованих клітин у товщі матриксу, інші використовували для трансплантації. За даними імуногістохімічного дослідження СККМ добре проникають у товщу гелю, менш інтенсивно у порівнянні з НСК колонізують наявні пори гелю, проявляють ознаки активної життєдіяльності та проліферативної активності (рис. 2.14).

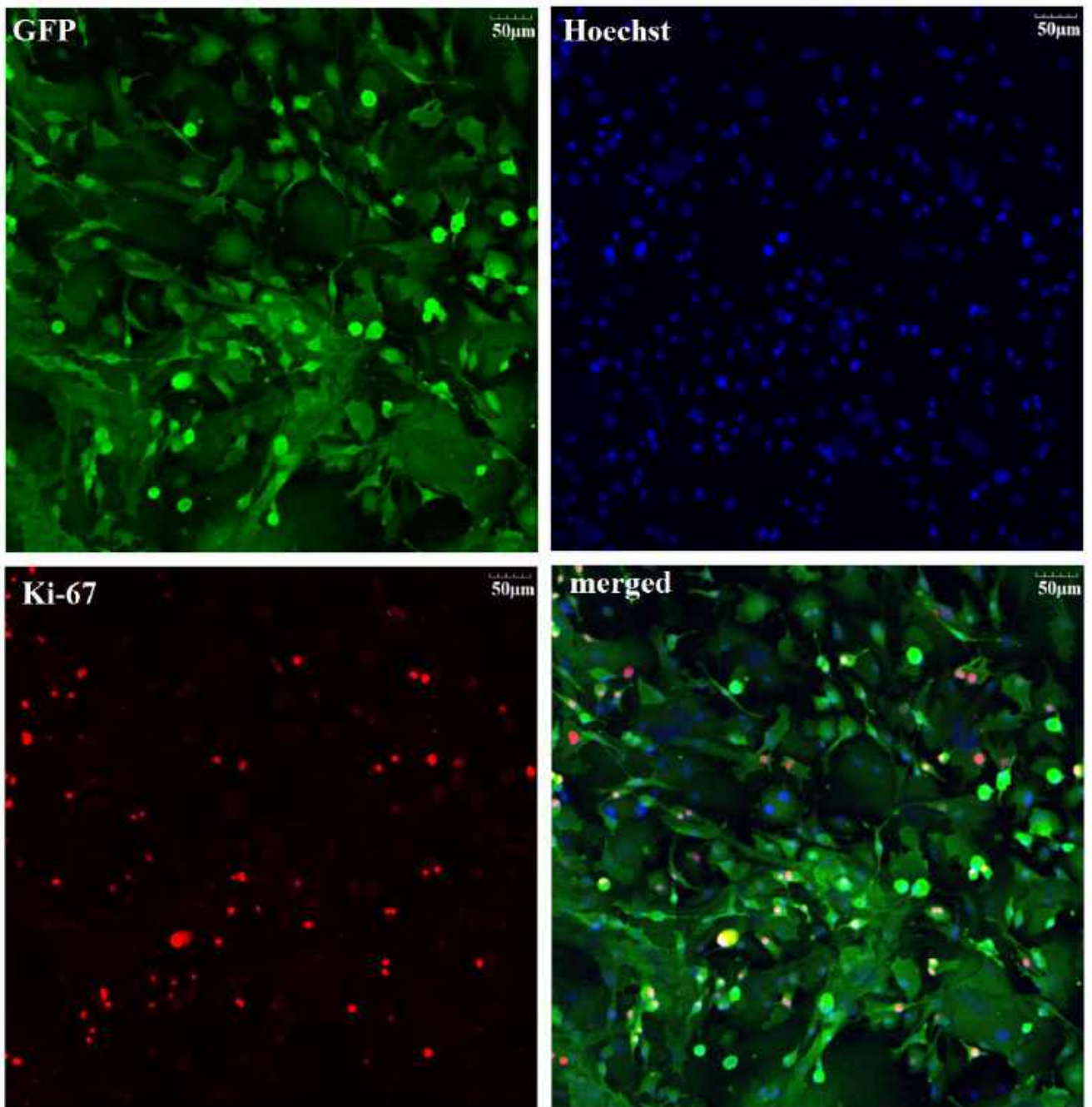


Рисунок 2.12 — Фенотип клітин (СККМ), отриманих з кісткового мозку зрілої GFP-позитивної миші, на 5 добу культивування. Мікрофотографії флюорисцентної картини при забарвленні за Hoechst та при непрямому імуногістохімічному забарвленні антитілами проти GFP і Ki-67. Конфокальне суміщення (*merged*). Масштаб наведено у правому верхньому куті (50 мкм)

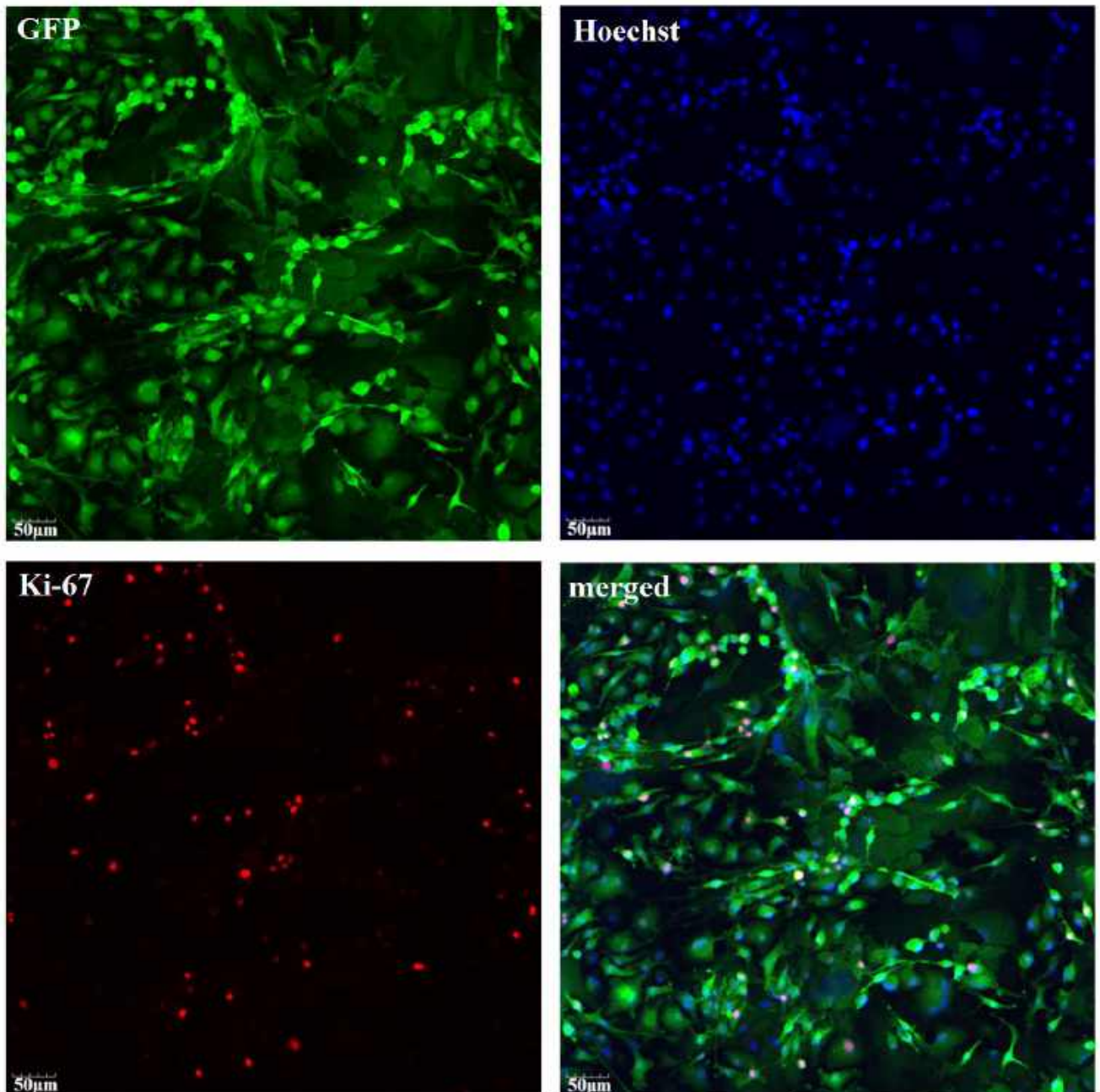


Рисунок 2.13 — Фенотип клітин (СККМ), отриманих з кісткового мозку зрілої GFP-позитивної миші, у присутності матриксу **NG** на 10-ту добу сумісного культивування. Мікрофотографії флюорисцентної картини при забарвленні ядерним барвником (*Hoechst*) та та при непрямому імуногістохімічному забарвленні антитілами проти GFP і Ki-67. Конфокальне суміщення (*merged*).

Масштаб наведено у правому верхньому куті (50 мкм)

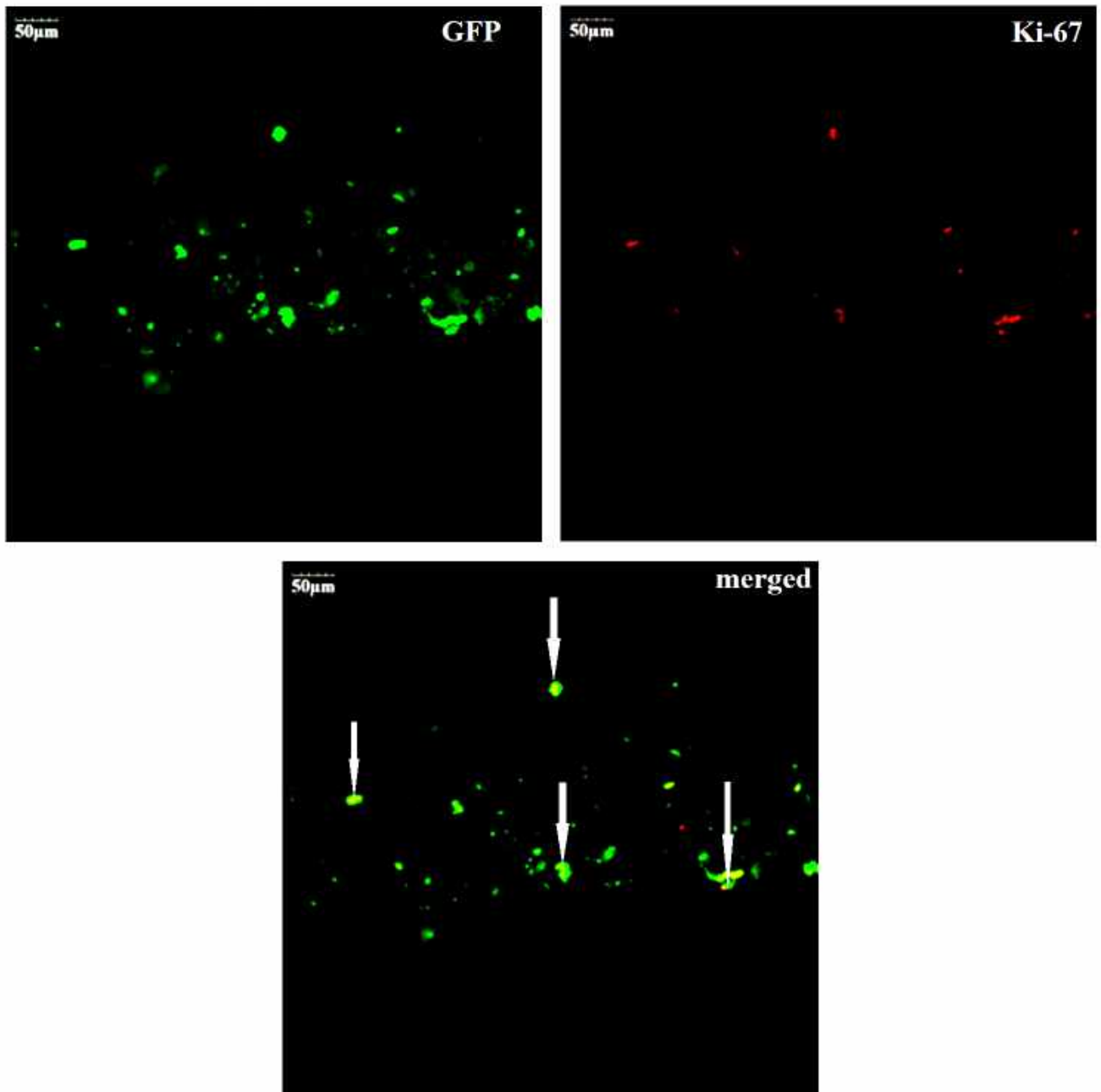


Рисунок 2.14 — Фрагмент матриксу **NG**, асоційованого з СККМ, після 10 діб сумісного культивування. Фіксація здійснена безпосередньо перед трансплантацією аналогічних фрагментів. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти вказаних у лівому верхньому куті білків, конфокальне суміщення (*merged*). Фокус перегляду — крайова зона фрагменту розміром 2 мм³. Стрілками вказано нейрональні прекурсоры, похідны СККМ. Масштаб наведено у лівому верхньому куті кожного із зображень (50 мкм)

2.3.3.3.

Стовбурові клітини нервового гребеня (СКНГ) отримували з експлантів потовщення піхви фолікула вібриси зрілої миші–самця лінії FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J (*трансгенні за геном зеленого білка флуорисценції*). Капсулу фолікула розрізали вздовж, фолікул пересікали поперечно вище та нижче потовщення, яке виділяли з капсули та поміщали в чашку Петрі, вкриту колагеном. Після прикріплення протягом однієї години, експлантати заливали середовищем росту: α MEM ("*Sigma*", США) з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки ("*Sigma*", США), 5 нг/мл основного фактору фібробластів ("*Sigma*", США), 10 нг/мл епідермального фактору росту ("*Sigma*", США), 1 % розчину вітамінів MEM ("*Sigma*", США), 1% поживної добавки B27 ("*Gibco*", США), 2 мМ глютаміну, 100 од/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину, 2,5 мкг/мл амфотерицину В. Культивування проводили в CO₂-інкубаторі в умовах зволоженого повітря з 5 % CO₂ при температурі 37° С. Перший пасаж проводили на десяту добу в культуральний флакон 25 см², культивували до конфлуентного стану. Пасажування проводили за допомогою 0,05 % розчину трипсину в 0,53 мМ розчині Na₂EDTA ("*Sigma*", США).

Фенотипування клітин здійснювали шляхом визначення експресії маркерів Nestin, Sca-1, CD44, CD45, CD73, CD90, CD117 з використанням моноклональних антитіл, мічених флуорохромами, згідно з рекомендаціями фірми-виробника ("*Becton Dickinson*", США). До суспензії клітин (~2×10⁵ клітин, 50 мкл) додавали рекомендовану кількість моноклональних антитіл, інкубували протягом 20 хв при +4° С, тричі відмивали буфером "CellWash" ("*BD Pharminger*", США), процедуру здійснювали для зв'язування з субстратом як первинних, так і вторинних антитіл. Для виявлення білка проміжних філаментів Nestin клітини фіксували у буфері "Cytotfix" ("*BD Pharminger*", США) протягом 20 хв при +4° С, відмивали, пермеабілізували та кон'югували з антитілами у сапоніновому буфері "BD Phosflow™ Perm/WashBuffer" ("*BD Pharminger*", США). Інтенсивність кон'югації визначали на лазерному проточному цитофлуориметрі-сортері BDFACSAria ("*Becton Dickinson*", США) за допомогою комп'ютерної програми BDFACS Diva

6.1, виражали у відсотках, аналізували з використанням U-тесту Манна-Уїтні. Клітини експресували Nestin ((92,4±11,9) %), Sca-1 ((95,5±2,8) %), маркери клітин нервового гребеня — Sox10 та p75 (CD271), маркери мультипотентних стромальних клітин кісткового мозку — CD44 ((98,9±0,8) %), CD90 ((97,2±3,2) %), CD73 ((86,5±4,8) %), маркер клітин нервово гребеня та меланобластів c-Kit (CD117; (42,4±11,9) %). У культурі не виявляли значущих рівнів експресії CD45 — маркера гемопоетичних клітин.

Адипогенне диференціювання активували шляхом культивування у середовищі DMEM з високим вмістом глюкози (4,5 г/л; "Sigma", США), 5 % конячої сироватки та 10% ембріональної телячої сироватки ("Sigma", США), 1 мкл дексаметазону ("Sigma", США), 200 мкл індометацину ("Sigma", США), 500 мкл ізобутилметилксантину ("Sigma", США) та 5 мкг/мл інсуліну ("Sigma", США); середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціаціювання — 14 діб. Середовище для остеогенного диференціювання містило DMEM з низьким вмістом глюкози (1 г/л; "Sigma", США), 10% ембріональної телячої сироватки ("Sigma", США), 100 нМ дексаметазону ("Sigma", США), 10 мМ β-гліцерофосфату ("Sigma", США) та 50 мкг/мл аскорбат-2-фосфату ("Sigma", США). Середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціаціювання — 30 діб. За сукупністю ознак більшість культивованих клітин відповідали фенотипу СКНГ.

Через 5 діб культивування (рис. 2.15) у середовище укладали фрагменти макропористого гідрогеля NG, розміром 16 мм³, культивували протягом 10 діб (рис. 2.16), до моменту трансплантації. Безпосередньо перед трансплантацією фрагменти розтинали на рівновеликі частини, розміром 2 мм³, одну з яких фіксували для імуногістохімічної верифікації асоційованих клітин у товщі матриксу, інші використовували для трансплантації. За даними імуногістохімічного дослідження СКНГ проникають у товщу гелю, менш інтенсивно, аніж НСК та СККМ, колонізують наявні у ньому пори, проявляють ознаки активної життєдіяльності та диференціювання (рис. 2.17, 2.18).

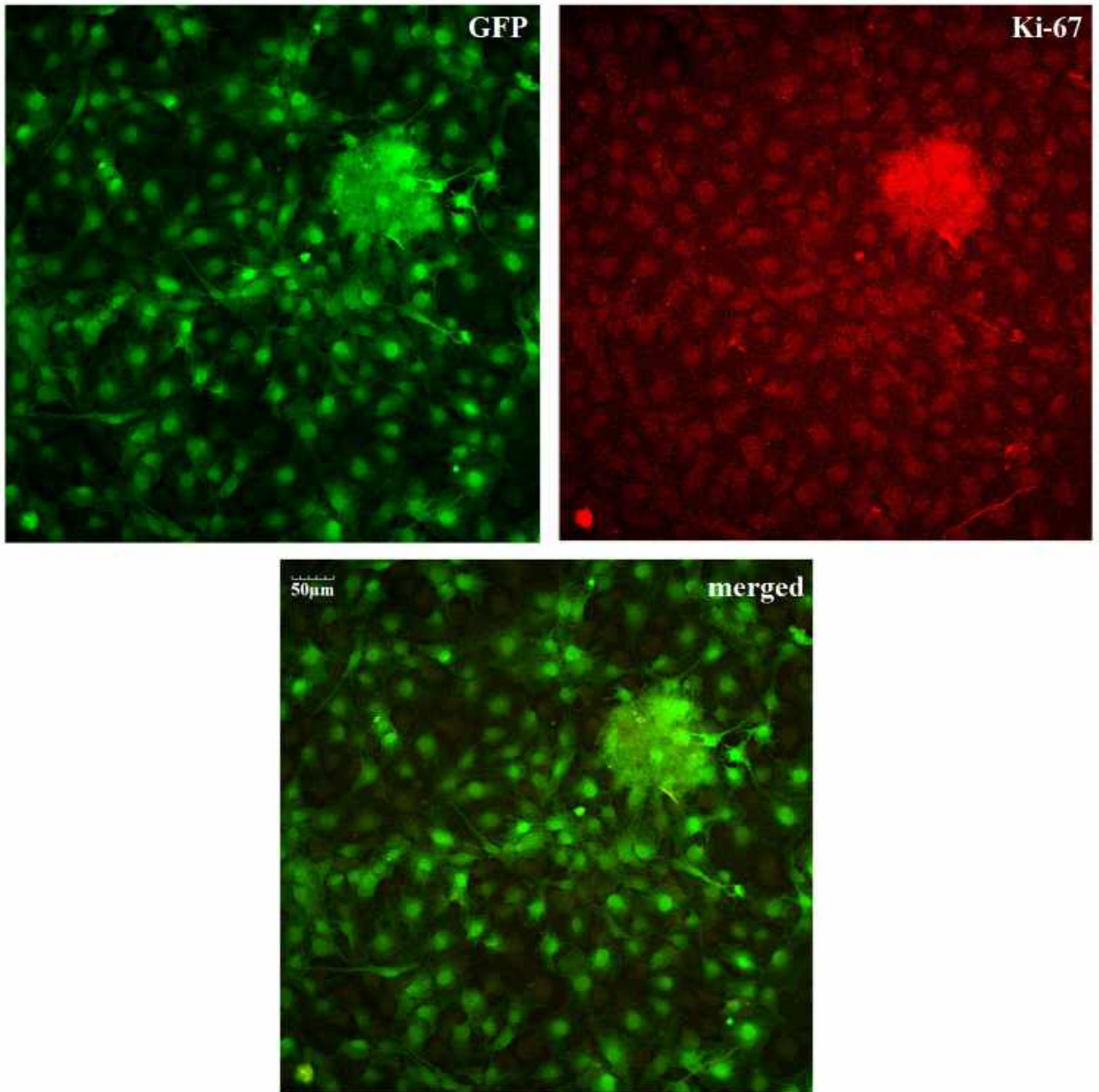


Рисунок 2.15 — Фенотип клітин (СКНГ), отриманих із зони потовщення піхви волосяного фолікула вібриси зрілої GFP-позитивної миші, на 5-ту добу культивування. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP (зелений колір) і Ki-67 (червоний колір). Конфокальне суміщення (*merged*). Масштаб наведено у правому верхньому куті (50 мкм)

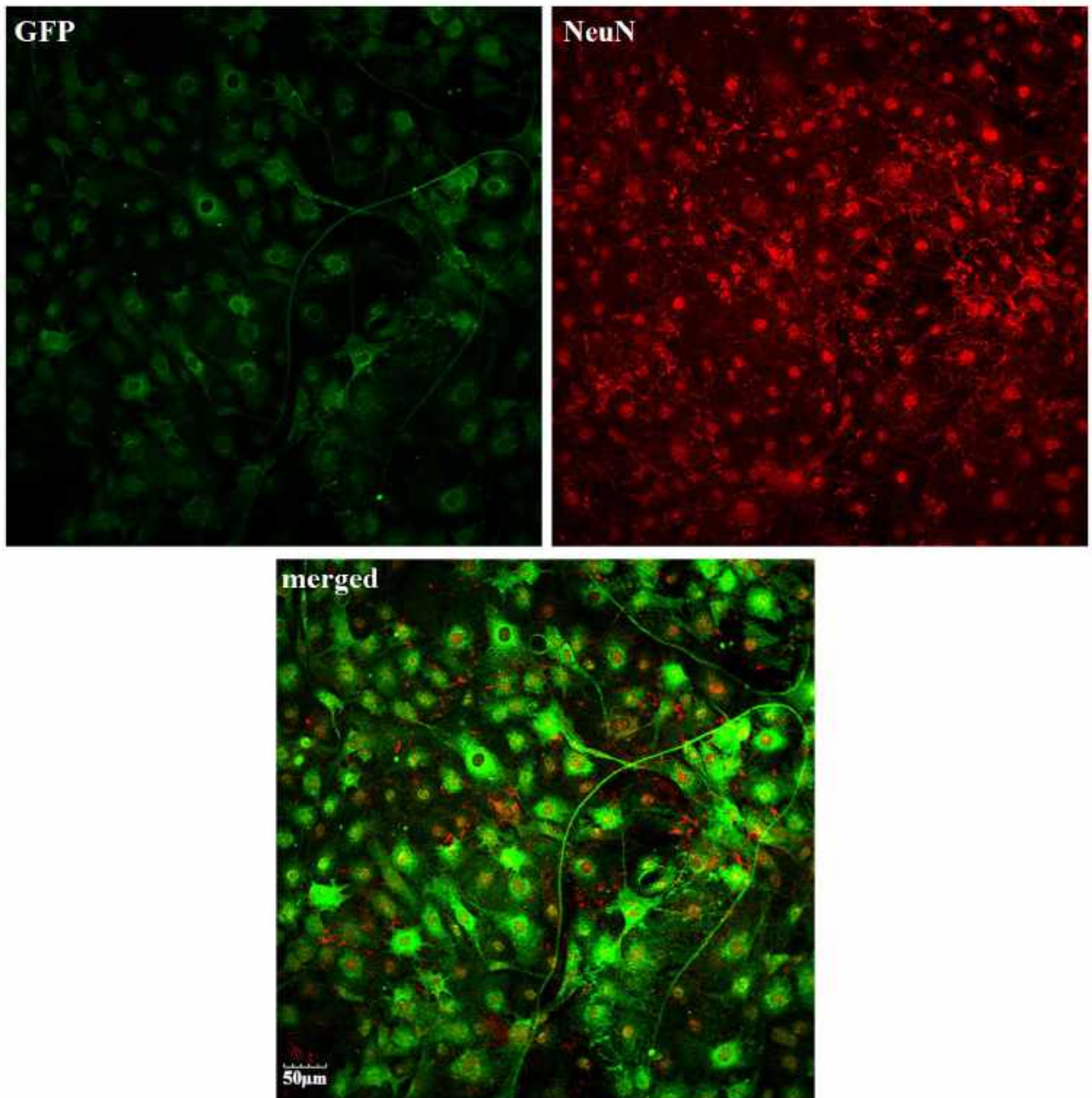


Рисунок 2.16 — Фенотип клітин (СКНГ), отриманих із зони потовщення піхви волосяного фолікула вібриси зрілої GFP-позитивної миші, на 10-ту добу сумісного культивування з матриксом **NG**. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP (зелений колір), NeuN [*Neuronal Nuclei*] (червоний колір). Конфокальне суміщення (*merged*). Масштаб наведено у правому верхньому куті (50 мкм)

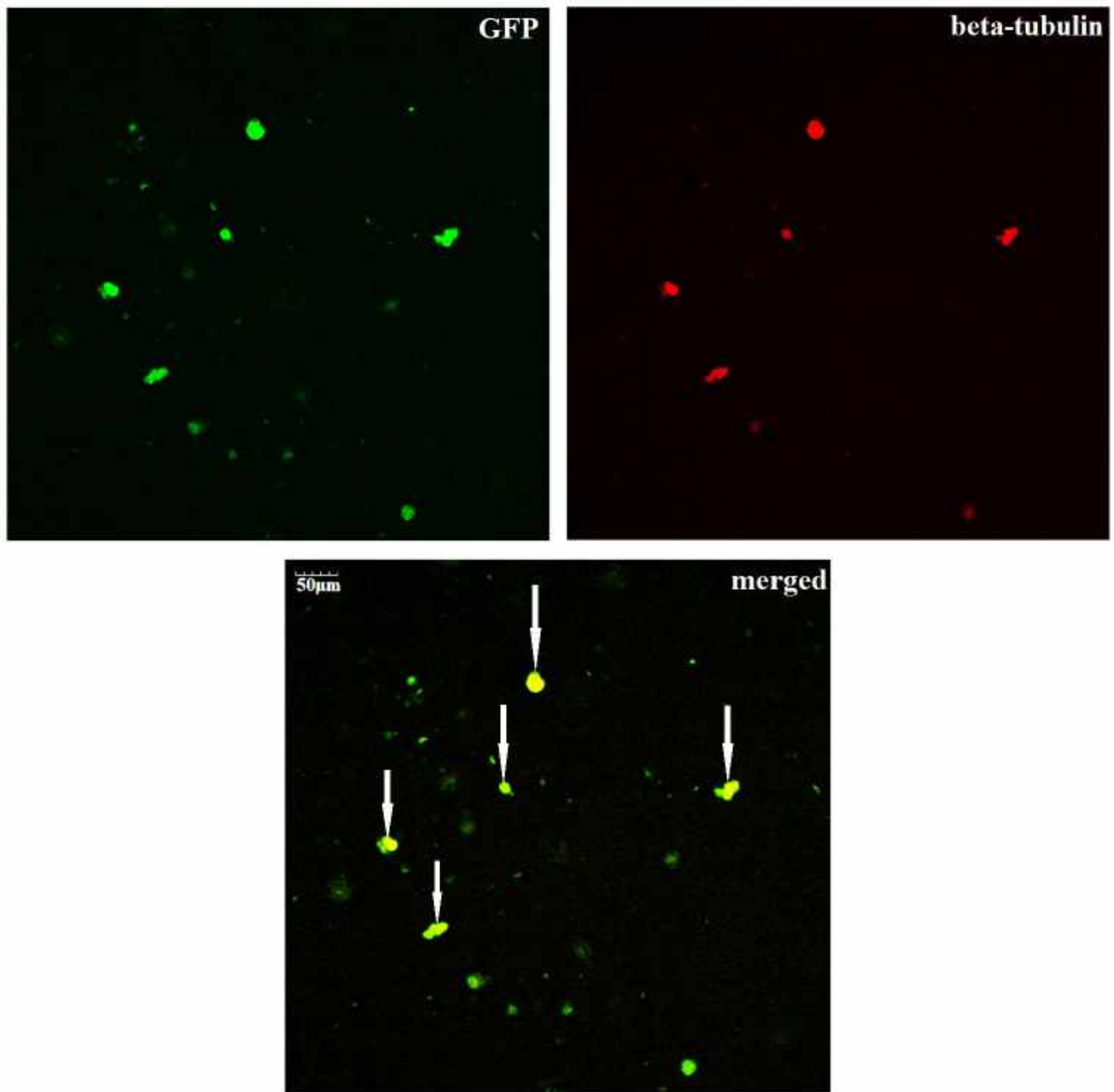


Рисунок 2.17 — Фрагмент матриксу **NG**, асоційованого з СКНГ, після 10 діб сумісного культивування. Фіксація здійснена безпосередньо перед трансплантацією аналогічних фрагментів. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти **GFP** (зелений колір) і β III-тубуліну (червоний колір); конфокальне суміщення (*merged*). Фокус перегляду — серцевина фрагменту розміром 2 мм³. Стрілками вказано нейрональні прекурсори, похідні СКНГ. Масштаб наведено у лівому верхньому куті кожного із зображень (50 мкм)

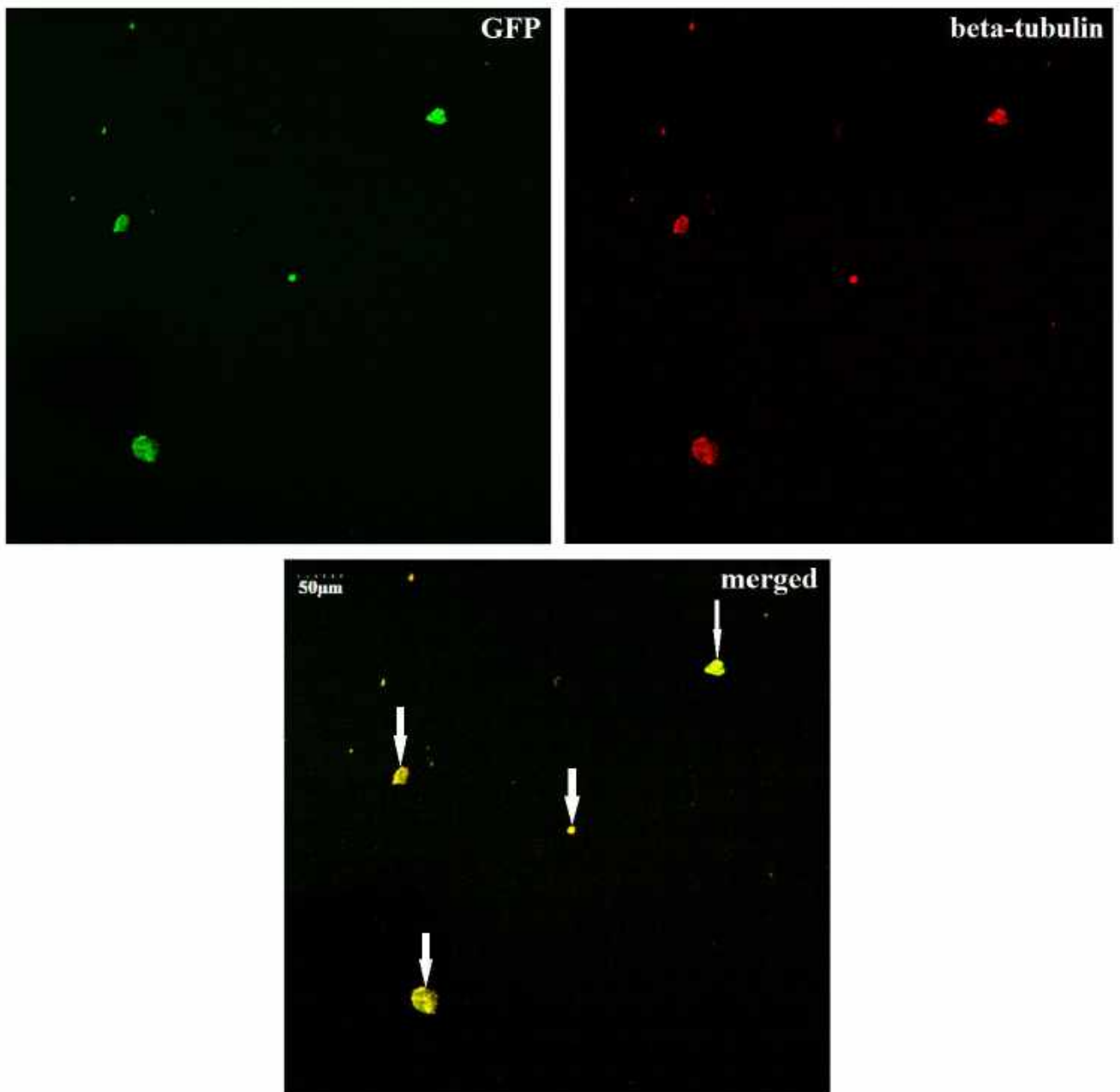


Рисунок 2.18 — Фрагмент матриксу **NG**, асоційованого з СКНГ, після 10 діб сумісного культивування. Фіксація здійснена безпосередньо перед трансплантацією аналогічних фрагментів. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти *GFP* (зелений колір) і β III-тубуліну (червоний колір); конфокальне суміщення (*merged*). Фокус перегляду — крайова зона фрагменту розміром 2 мм³. Стрілками вказано нейрональні прекурсори, похідні СКНГ. Масштаб наведено у лівому верхньому куті кожного із зображень (50 мкм)

2.4. Умови утримання тварин після моделювання травми та трансплантації

У віваріях ДУ "ІНХ НАМНУ" та ІФ НАНУ тварини утримували у спеціальних клітках розміром 40×30×15 см (*довжина×ширина×висота*) по 3–6 особин при середній температурі 21–24° С, за умов постійного вентиляювання приміщення та замін тирсової підкладки щотридені. Тварини усіх експериментальних груп після моделювання травми та трансплантації утримували у аналогічних умовах, за виключенням підгрупи "NG+НСК_{мк}". Підгрупу формували з метою вивчення впливу обмеження спонтанної локомоторної активності на динаміку функції задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) та синдрому спастичності; протягом усього періоду спостереження тварини цієї підгрупи утримували у клітках з розмірами 30×20×10 см.

2.5. Клінічні поведінкові методи оцінки функціонального стану експериментальних тварин

2.5.1. Оцінка рухової активності паретичної кінцівки.

Показник функції (ПФ) задньої іпсилатеральної щодо зони травми кінцівки (ЗІК) прооперованих тварин визначали під час спостереження за руховою активністю на обмеженому відкритому полі розміром 1 м², оцінювали згідно зі шкалою, запропонованою D.M. Basso, M.S. Beattie та J.C. Bresnahan (ВВВ) [441, 451] (*табл. 2.2*).

Важливим моментом є прилаштованість шкали ВВВ для опису наслідків *двобічного* ураження, наприклад, при класичному моделюванні забиття спинного мозку. Так, шкала, діапазоном у 0–21 бал, дозволяє встановити рівень функції задньої кінцівки, враховуючи широту рухової активності у кожному із

Таблиця 2.2 — Шкала оцінки рухової активності задніх кінцівок щура після травматичного пошкодження спинного мозку, запропонована D.M. Basso, M.S. Beattie та J.C. Bresnahan (**BBB**).

Бали	Провідні ознаки рівня локомоторної активності задньої кінцівки, що відповідають вказаним у боковнику величинам бального показника
I	II
0	Видима спонтанна рухова активність у задній кінцівці при пересуванні тварини по горизонтальній поверхні відсутня.
1	Слабкі (“ <i>slight</i> ”; $\leq 50\%$ звичної амплітуди) рухи в 1–2 суглобах задньої кінцівки.
2	Поширені (“ <i>extensive</i> ”; $> 50\%$ звичної амплітуди) рухи у одному суглобі; АБО : поширені рухи у одному суглобі і слабкі рухи у ще одному суглобі задньої кінцівки.
3	Поширені рухи у 2-ох суглобах задньої кінцівки.
4	Слабкі рухи у всіх 3-ох суглобах задньої кінцівки.
5	Слабкі рухи у 2-ох суглобах і поширені – у третьому.
6	Поширені рухи у 2-ох суглобах і слабкі – у третьому.
7	Поширені рухи у всіх 3-ох суглобах задньої кінцівки.
8	“ <i>Sweeping</i> ” без підтримання маси тіла; АБО : крокові синергії задньої кінцівки підшовою вниз (<i>плантарна установка</i>) без підтримування маси тіла.
9	Крокові синергії задньої кінцівки підшовою вниз, підтриманням маси тіла лише у стаціонарній позиції (<i>поза кроковою локомоцією</i>); АБО : поодинокі, часті чи постійне підтримання маси тіла вздовж траєкторії крокового руху, установка стопи постійно підшовою вверх.
10	Поодинокі ($5\text{--}50\%$ часу руху) моменти крокового руху із підтриманням маси тіла; плантарна постановка стопи; координація крокового ритму передніх і задніх кінцівок відсутня.
11	Часто або постійно ($> 50\%$ часу руху) підтримує масу тіла при русі по горизонтальній поверхні; плантарна постановка стопи; координація крокового ритму передніх і задніх кінцівок відсутня.
12	Часто або постійно ($> 50\%$ часу руху) підтримує масу тіла при русі по горизонтальній поверхні; плантарна постановка стопи; поодинокі ($5\text{--}50\%$ часу ходьби) послідовності координації крокового ритму передніх і задніх кінцівок.
13	Постійно підтримує масу тіла при русі по горизонтальній поверхні; плантарна постановка стопи; часто ($51\text{--}95\%$ часу ходьби) координує рухи передніх і задніх кінцівок.
14	Постійно підтримує масу тіла при русі по горизонтальній поверхні; плантарна постановка стопи; постійно ($> 95\%$ часу ходьби) координує рухи передніх і задніх кінцівок; при контакті лапи з опорою (<i>або під час крокової локомоції</i>) – постановка лапи з ротацією пальців латерально чи медіально. АБО : часті плантарне крокування з постійним підтриманням маси тіла та передньо-задньою координацією кінцівок, ПРОТЕ з поодинокими кроками з дорзальною постановкою стопи.
15	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування тварини присутні поодинокі моменти ($< 50\%$ часу ходьби) повного відриву стопи у межах крокового циклу від горизонтальної поверхні руху (<i>у тому числі носкова частина – “toe clearance”</i>), тобто відсутність “волочіння лапи” (<i>paw dragging</i> ; виявляється візуально або аускультативно: за наявності феномену, тобто за відсутності повного відриву лапи від поверхні присутній звук шкребіння стопи чи її носка по поверхні – [6]); при первинному контакті із горизонтальною поверхнею – паралельна постановка лап.

Продовження табл. 2.2

I	II
16	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування тварини часто (50–94% часу ходьби) присутні моменти повного відриву стопи у межах крокового циклу від горизонтальної поверхні руху; при первинному контакті із горизонтальною поверхнею – паралельна постановка лап, яка зразу ж на початку крокового руху чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні ("lift off") змінюється ротацією ("curved").
17	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування тварини часто (50–94% часу ходьби) присутні моменти повного відриву стопи у межах крокового циклу від горизонтальної поверхні руху; паралельна постановка лап при контакті із горизонтальною поверхнею чи одразу ж при початку руху пальцем чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні.
18	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування тварини повний відрив стопи у межах крокового циклу спостерігають постійно (>95% часу ходьби); при первинному контакті із горизонтальною поверхнею – паралельна постановка лап, яка зразу ж на початку крокового руху чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні змінюється ротацією ("curved").
19	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування тварини повний відрив стопи у межах крокового циклу спостерігають постійно; наявна паралельна постановка лап при контакті із горизонтальною поверхнею чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні; під час інтенсивної крокової локомоції не припіднімає або тимчасово повністю припіднімає хвіст над поверхнею руху.
20	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування тварини повний відрив стопи у межах крокового циклу спостерігають постійно; наявна паралельна постановка лап при контакті із горизонтальною поверхнею чи при різкому піднятті з горизонтальної поверхні; під час інтенсивної крокової локомоції повністю припіднімає хвіст над поверхнею руху; наявна певна нестабільність тулуба.
21	Постійна передньо-задня координація рухів лап; під час швидкого пересування тварини повний відрив стопи у межах крокового циклу спостерігають постійно; наявна паралельна постановка лап за будь-яких локомоторних умов (throughout stance); під час інтенсивної крокової локомоції повністю припіднімає хвіст над поверхнею руху; розлади просторової координації та рівноваги тулуба відсутні.

із трьох ключових суглобів задньої кінцівки щура (чи миші), а також постановку ступні та час підтримання маси тіла паретичною кінцівкою при пересуванні по горизонтальній поверхні (0–11 балів). Починаючи з 12 балів використання шкали в умовах моделі ЛПП утруднене, оскільки виражена відмінність функціональної активності ЗК та задньої контрлатеральної кінцівки (ЗКК) ускладнює визначення співдружності рухових патернів обох кінцівок. Достовірна оцінка рухової активності ЗКК можлива лише у діапазоні 15–18 балів, оскільки підтримання хвоста під час крокової локомоції за умови глибокого парезу однієї з кінцівок

(ЗІК) неможливе. Зважаючи на це, а також беручи до уваги детальне вивчення динаміки ПФ ЗКК у наших попередніх роботах, відсутність суттєвої маніфестації синдрому спастичності на рівні ЗКК, **дослідження ПФ ЗКК не проводили.**

Облік значень ПФ ЗІК здійснювали, починаючи з 7-ї доби після проведення оперативного втручання з огляду на етичний регламент роботи з експериментальними тваринами. В силу низки обставин, у тому числі зважаючи на максимально продуктивне використання експериментальних біологічних об'єктів та результатів, отриманих за іншого експериментального дизайну, беручи до уваги той факт, що формування уявлень про динаміку відновного процесу при спінальній травмі на тлі нейроінженерних втручань відбувалося у міру накопичення даних, обрана на момент поглибленого динамічно-кореляційного аналізу часова шкала співпадала з термінами дослідження показників у різних когортах тварин експериментальних групах не повною мірою. З метою уніфікації представлення отриманих для різних експериментальних груп даних, порівняння результатів між групами у динаміці спостереження, здійснення апроксимації та аналізу динаміки досліджуваного показника, згладження експериментальних даних (з огляду на високу чутливість шкали BBB і величину похибки при її використанні), а також враховуючи варіабельність термінів дослідження показника у різних когортах експериментальних груп, формували стандартну часову шкалу відображення результатів, яка включала перші 8 тижнів, а також 12, 16, 20, 24-ий та 26-ий (28-ий) тижні. Приведення індивідуальних значень ПФ ЗІК згідно реальної часової сітки вимірювань до стандартизованої здійснювали шляхом квазілінійної рандомізованої інтерполяції за алгоритмом, близьким до віднайдення звичайного ковзного середнього. З цією метою, у період інтенсивного приросту показника (1–8 тиж) збільшення його значення за період між двома сусідніми точками вимірювання розбивали приблизно рівномірно вздовж термінів стандартної часової шкали, розташованих між цими точками. Для відтворення випадкової варіативності показника поміж двома точками вимірювання показника терміни, на яких відображали проміжний результат приросту у різних тварин рандомізували. У період плато (після 8 тижнів) на

стандартизованих термінах поміж точками вимірювання показника у випадково обраних тварин вибірки відтворювали рандомізовану по часу варіативність у межах 1 бала ВВВ. Відсутність суттєвого впливу алгоритму на динаміку та розподіл досліджуваних показників верифікували окремими дослідженнями.

З метою деталізації перебігу відновного процесу протягом перших 2-ох місяців спостереження щотижневий приріст ПФ ЗІК (*швидкість зміни ПФ з точністю до одного тижня згідно зі стандартизованою часовою шкалою*) визначали за формулою:

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

Аналогічно обчислювали прискорення приросту ПФ ($a_{\text{ПФ}}$). Розрахунок здійснювали автоматично у межах програмного пакету STATISTICA 10.0 на персональному комп'ютері, умовно приймаючи значення ПФ, $V_{\text{ПФ}}$ і $a_{\text{ПФ}}$ одразу ж після виходу тварини зі стану наркотичного сну рівним нулю (*стан спінального шоку*).

Починаючи з 3-го місяця щотижневий приріст та прискорення приросту отримували за формулою:

$$\{V_{\text{ПФ}}\}_n = \frac{\text{ПФ}_n - \text{ПФ}_{n-1}}{4}, \text{ де } n \text{ — місяць спостереження.}$$

2.5.2. Верифікація спастичності у паретичній кінцівці.

Ступінь спастичності (*показник спастичності, ПС*) оцінювали за загальноновживаною шкалою, запропонованою В. Ashworth (*Ashworth Scale, 1964*) [42, 140] (*табл. 2.3*) на рівні надп'яtkово-гомiлkового та колiнного суглобiв, реєстрували максимальне значення показника. Облік ПС ЗІК здійснювали не раніше 7-ї доби з міркувань етичного характеру. З метою уніфікації даних, часову нерівномірність обліку ПС ЗІК у різних групах компенсували нормуванням поточних значень до єдиної часової сітки (*див. п. 2.5.1*).

З метою деталізації перебігу відновного процесу протягом перших 2-ох місяців спостереження щотижневий приріст ПС (*швидкість зміни ПС з точністю* Таблиця 2.3 — Шкала Ashworth для оцінки рівні спастичності паретичної кінцівки

Бали	Клінічний еквівалент
0	Підвищення м'язевого тонусу відсутнє
1	Легке підвищення м'язевого тонусу, мінімальне напруження в кінці пасивного руху у суглобі
2	Відчутне підвищення тонусу м'язів протягом усього об'єму пасивного руху; пасивні рухи можливі у повному обсязі
3	Значне підвищення тонусу м'язів, пасивні рухи утруднені та обмежені
4	Неможливість здійснення пасивних рухів у суглобі, стан вираженої ригідності, згинальна чи розгинальна контрактура

до одного тижня згідно зі стандартизованою часовою шкалою) визначали за формулою:

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

Аналогічно обчислювали прискорення приросту ПС ЗІК ($a_{\text{ПС}}$). Розрахунок здійснювали автоматично у межах програмного пакету STATISTICA 10.0 на персональному комп'ютері, умовно приймаючи значення ПС ЗІК, $V_{\text{ПС}}$ і $a_{\text{ПС}}$ одразу ж після виходу тварини зі стану наркотичного сну рівним нулю (стан спінального шоку).

Починаючи з 3-го місяця щотижневий приріст та прискорення приросту отримували за формулою:

$$\{V_{\text{ПФ}}\}_n = \frac{\text{ПС}_n - \text{ПС}_{n-1}}{4}, \text{ де } n \text{ — місяць спостереження.}$$

2.5.3. Оцінка рівня екстероцепції у паретичній кінцівці.

Екстероцептивну чутливість оцінювали тестом М. фон Фрея (*M. von Frey, 1896*) в модифікації Вейнштейна (*Weinstein*) у тварин групи № 7 (табл. 2.1). Тварину поміщали у робочу камеру із сітчастою підлогою, через яку стимулювали підошву задньої кінцівки каліброваними філаментами різної жорсткості (*Bioseb, Italy*). Стимуляція вважається оптимальною, коли філамент згинається під дією сили. Для кожної тварин кількість прикладань філамента становила 10, з інтервалом між прикладаннями не менше 1 хв. Реакцію на прикладання філаменту

вважали позитивною у випадку відсмикування, треморичної відповіді чи облизування (*licking*) лапи. Вимірювали кількість позитивних відповідей серед 10-ти епізодів прикладання філаменту певної жорсткості (*показник PWF — raw withdraw frequency, частота відсмикування лапи*). Оскільки досліджувані кінцівки після моделювання травми спинного мозку є паретичними, у якості відсмикування розглядали будь-який прояв рухової активності у кінцівці у відповідь на дотик філаментом. Слід зауважити, що даний тест не можна вважати специфічним для визначення больового синдрому, однак збільшення PWF у відповідь на стимуляцію філаментом певної жорсткості у порівняннях з інтактними тваринами у більшості літературних джерел розцінюється як ознака алодинії – викривленого сприйняття зовнішніх тактильних подразників, при якому їх дія розцінюється організмом як ноцигенна.

2.5.4. Дослідження мозочкової гіпотонії.

Запропонована нами оригінальна методика оцінки стану гіпотонії у тварин з ураженням мозочка базується на тесту "ходьби по бруску" — beam walking test (BWT) [445] (*табл. 2.4*). Перед початком експерименту протягом 2-х тижнів піддослідних тварин навчали правильно ходити по бруску від його початку до кінця без проступів та звалювання. Тренування проводили щотридобі у одному і тому ж часовому проміжку (11:00–16:00) і включали для кожної тварини три сеанси ходьби по бруску. Перед тренуванням тварини переносили у кімнату для проведення тесту, де їх утримували протягом 1 год з метою адаптації до оточення. Тварини, які після курсу навчання виконували тест з помилками, в експеримент не включали.

Тест проводили з використанням бруска шириною 2 см, довжиною 122 см, встановленого під кутом 18° так, що кінець дистанції був розташований на 36 см вище, ніж початок. На кінці бруска монтували закриту освітлену комірку з їжею. Проходження тваринами дистанції реєстрували на аналогову відеокамеру SONY CCD–TRV408E (*Sony Co., Японія*). Результативність виконання тесту оцінювали

за шкалою (табл. 2.4). Тестування проводили починаючи з 3-ї доби після нанесення травми через кожні три доби. Дослідження включало 3 спроби, результат обчислювали як середнє арифметичне і у роботі визначали як показник функції статокоординаторної сфери тварини на момент дослідження — ПФ_{CER}.

Таблиця 2.4 — Шкала для оцінки стану стато-координаторної сфери тварин під час виконання BWT

Бали	Клінічний еквівалент
7	Піддослідна тварина менше двох разів оступається при проходженні всієї траєкторії однонаправленого руху по бруску.
6	При проходженні всієї траєкторії однонаправленого руху по бруску тварина оступається у менш ніж 50% виконаних кроків.
5	При проходженні всієї траєкторії однонаправленого руху по бруску тварина оступається у більш ніж 50% виконаних кроків.
4	При проходженні всієї траєкторії однонаправленого руху по бруску тварина оступається і хоча б один раз повністю зісковзує з бруска задніми кінцівками, але утримавшись за нього передніми кінцівками, вибирається на брусок і продовжує рух.
3	Піддослідна тварина пересувається по бруску повзком, на черевці.
2	Піддослідна тварина не може пересуватися по бруску, при посадці на брусок охоплює його кінцівками, тримаючись спиною до верху, перебуває майже нерухомо, однак не падає, тривалий час утримуючи рівновагу.
1	Піддослідна тварина не може ані пересуватися по бруску, ані утримувати тривалий час рівновагу, падаючи одразу ж після посадки на брусок.

Під час виконання тесту гіпотонію виявляли у тварин з показником функції статокоординаторної сфери у 2, 3 та деякою мірою 4 бала. Симптоматика проявлялася у неможливості тварини відірвати тіло від поверхні бруска (*специфічна захисна реакція у відповідь на порушення механізмів підтримання рівноваги тіла та зниження тону м'язів-розгиначів*), а також у промахуванні під час BWT (*зменшення точності рухів поряд зі слабкістю привідних м'язів*). Для аналізу динаміки гіпотонії відбирали лише тих тварин, для яких на 3-тю добу після нанесення травми ПФ_{CER} < 4. Стан вираженої гіпотонії асоціювали з ПФ_{CER} у 3 бали, значно вираженої — гіпотетично з ПФ_{CER} у 2 бали, слабкої — з ПФ_{CER} у 4 бала BWT. Зважаючи на це, було сформовано наступні експериментальні вибірки (табл. 2.1): "К-1_{CER}" (n=15), "К-2_{CER}" (n=6), "ТТФН_{CER}" (n=6),

"ТТНЦ_{СЕР}" ($n=6$) та "ТТФМ_{СЕР}" ($n=7$). У якості показника гіпотонії (ПГ) використовували значення ПФ_{СЕР}.

З метою деталізації даних щодо динаміки гіпотонії досліджували швидкість зміни ПФ_{СЕР} у вказаних вибірках з точністю до 6-ти діб:

$$\{V_{\text{ПГ}}\}_n = (\text{ПФ}_{\text{СЕР}})_n - (\text{ПФ}_{\text{СЕР}})_{n-1}, \text{ де } n - \text{тиждень спостереження.}$$

З метою оцінки вкладу супраспінальних структур у відновлення тону м'язів в контексті синдрому посттравматичної спастичності, враховуючи роль мозочкових структур у забезпеченні мимовільного антигравітаційного постурального тону м'язів, динаміку спастичності співставляли з динамікою відновлення м'язевого тону в контексті мозочкової гіпотонії (див. розділ 7). З цією метою ПФ_{СЕР} та $V_{\text{ПГ}}$ виражали з урахуванням періодичності оцінки ПС ЗІК (щотижнево), у зважених балах шкали BWT, з урахуванням міри градуальності шкали Ashworth, тобто за 5-бальним принципом:

$$(1 \text{ зважений бал}) = (1 \text{ бал BWT}) \times 0,71$$

2.6. Електрофізіологічні дослідження

2.6.1. Електронейроміографічне дослідження.

Дослідження включало суміжну реєстрацію М-відповіді та Н-рефлексу (*Hoffmann's reflex*, *n. 1.3*) у руховій точці литкового м'язу у серії стимуляційних впливів на сідничий нерв. Після проведення загального знеболення (*n. 2.2.1*) тварину укладали у стандартному фізіологічному фіксуєчому положенні черевцем до низу, шкіру у ділянці середньої третини бічної поверхні лівого стегна голили, обробляли розчином антисептику, розтинали вздовж лінії найбільш поверхневого розташування зовнішньої поверхні стегнової кістки. Візуалізували зону прикріплення обох сухожилків двоголового м'язу стегна до стегнової кістки, у цій зоні проводили лінійний розтин вздовж кістки, м'яз відводили дозад. У кишені, утвореній краєм мобілізованого м'язу та іншими м'язами задньої групи, виявляли сідничий нерв від місця виходу з малого тазу до місця розгалуження на

основні гілки. Вздовж хвоста фіксували металізовану стрічку (*електрод заземлення*), змочену 0,9 % розчином натрію хлориду, шириною 20 мм, довжиною 100 мм.

Стимуляцію проксимальної частини сідничого нерва проводили на відстані 5 мм від місця виходу його з малого тазу за допомогою біполярного платинового гачкоподібного стимулюючого електроду з кінцями, діаметром 0,22 мм, фіксованими в тефлоновій канюлі на відстані 2,5 мм одна від одної, уникаючи контакту з оточуючими тканинами. Стимулюючий струм генерували цифровим електронейроміографом «Нейро-МВП-Мікро» (ТОВ «НЕЙРОСОФТ», Росія), подавали у імпульсному режимі (*тривалість одного імпульсу — 5 мс*) з частотою 0,2 Гц (*1 імпульс на 5 сек*), з автоматичним скачкоподібним збільшенням амплітуди кожного наступного імпульса на 1 мА, починаючи з 1 мА і до моменту зникнення або суттєвого зниження величини Н-хвилі.

Електричну відповідь у руховій точці литкового м'язу (*m. soleus*) реєстрували концентричним голковим електродом довжиною 25 мм, діаметром 0,3 мм, площею відведення 0,015 мм². Відстань між стимулюючими та реєструючим електродами становила близько 20 мм.

Із серії відповідей м'язу при послідовній стимуляції зі щоразу зростаючою на 1 мА силою імпульсного струму (*див. вище*) вибирали ту відповідь, у якій амплітуда Н-хвилі була максимальною, у межах цієї відповіді величину амплітуди Н- та М-хвилі вимірювали аналоговим методом, відношення амплітуд Н- та М-хвилі виражали у відсотках. Після проведення дослідження тварину у стані наркотичного сну виводили з експерименту методом шийної дислокації шляхом тракції за ростральний кінець.

2.6.2. Клітинні електрофізіологічні дослідження.

Дослідження мережевої активності нейронів драглистої речовини спинного мозку.

З огляду на першочергове значення нейронів драглистої речовини (II пластини сірої речовини за Rexed, п. 1.2.1) спинного мозку нижче рівня ураження (поперековий відділ спинного мозку) у формуванні регіонарного нейропатичного (післятравматичного) больового синдрому, високу частоту розвитку цього ускладнення при ХСМТ (п. 1.4.3), до клітинних електрофізіологічних досліджень включали лише ті тварини, які не демонстрували ознак хронічного больового синдрому у вигляді аутофагічної поведінки чи доконаної аутофагії. Верифікація хронічного больового синдрому тестом von Frey у випадку модельованої травми виявилася неефективною, оскільки у всіх тварин підгрупи реєстрували суттєве зниження чутливості на філаментне подразнення ЗІК (п. 3.3, 4.1).

Вік тварин (~2 міс), що залучали до клітинного електронейрофізіологічного дослідження, і тому момент нанесення травми (1 міс після народження) та тривалість спостереження (1 міс) лімітувалися технічними труднощами, пов'язаними з очищенням задньої поверхні спинного мозку від м'якої мозкової оболонки в контексті формування доступу до нейронів драглистої речовини: у тварин старшого віку звільнення спинного мозку від м'якої оболонки супроводжується суттєвим травмуванням, руйнуванням II пластини сірої речовини.

Загалом, серед усіх залучених до цього сегменту досліджень тварин ($n=5$; 50 % від тварин сформованої з цією метою групи № 7, табл. 2.1) вік на момент дослідження складав 55–60 діб (4–5 тиж після нанесення травми), ПФ та ПС ЗІК реєстрували у межах 1–4 та 2–4 балів за шкалою ВВВ та Ashworth, відповідно.

Анестезовані описаним вище чином (п. 2.2.1) тварини після проведення електронейроміографічного дослідження у стані глибокого наркотичного сну фіксували на операційному столику черевцем вниз, склетували задню поверхню хребтового стовбура на ділянці від верхнього грудного до крижового відділу. Стовбур хребта видаляли блоком і переносили в чашу з охолодженим бікарбонатним розчином, збагаченим сахарозою (250 мМ сахарози + 2 мМ КСІ +

1,2 мМ NaH_2PO_4 + 0,5 CaCl_2 + 7 мМ MgCl_2 + 26 NaHCO_3 + 11 мМ глюкози; рН – 7,4, осмолярність – 300 мОсМ) з постійним оксигенуванням. Одномоментно малими хірургічними ножицями розкривали канал хребта по усій довжині, виділяли спинний мозок під 8-кратним збільшенням мікроскопа. Висікали поперековий відділ спинного мозку і переносили у свіжий охолоджений розчин того ж складу з постійним кондиціюванням сумішю газів у співвідношенні 95% O_2 і 5% CO_2 . Під 8-кратним збільшенням ізольовану частину спинного мозку обережно очищали від тканини м'якої мозкової оболонки, стовбури спинномозкових нервів сепарували від спинного мозку, відводили вбік (рис. 2.20 а), препарат фіксували до кубічного фрагменту твердофазного агару (розчин із вмістом агару 3%). Агарозний блок фіксували у робочій зоні вібротому (*Tempden Instrument HA 752, Велика Британія*) і формували поперечні зрізи товщиною 350 мкм у бікарбонатному розчині, збагаченому сахарозою, охолоджену до температури (3–5) °С при перманентній оксигенації вказаною вище сумішю газів. Свіжоприготовлені зрізи переносили у фізіологічний бікарбонатний розчин (розчин Кребса: 125 мМ NaCl + 2,5 мМ KCl + 1,25 мМ NaH_2PO_4 + 2 мМ CaCl_2 + 1 мМ MgCl_2 + 26 мМ NaHCO_3 + 10 мМ глюкози; рН – 7,4, осмолярність 310–320 мОсМ) і інкубували при кімнатній температурі та триваючій оксигенації вказаною сумішю газів протягом 40 хв. Зріз поміщали у експериментальну камеру, заповнену фізіологічним бікарбонатним розчином, охоплювали спеціальною фіксуючою дугою з натягнутою між плечами волосиною у якості фіксатора, котра притискає зріз до дна камери (рис. 2.20 б). Реєстрацію спонтанних подій в нейронах поверхневих пластин заднього рогу спинного мозку здійснювали за допомогою методу 'patch-clamp' в режимі "ціла клітина" в нейронах, одразу ж біля поверхні та глибоко у товщі пластини II (за класифікацією Rexed, п. 1.2.1), які виявляли за допомогою оптичного мікроскопа BX50WI (*Olympus, Japan*) під 60-кратним збільшенням водно-імерсійного об'єктива (рис. 2.20 в).

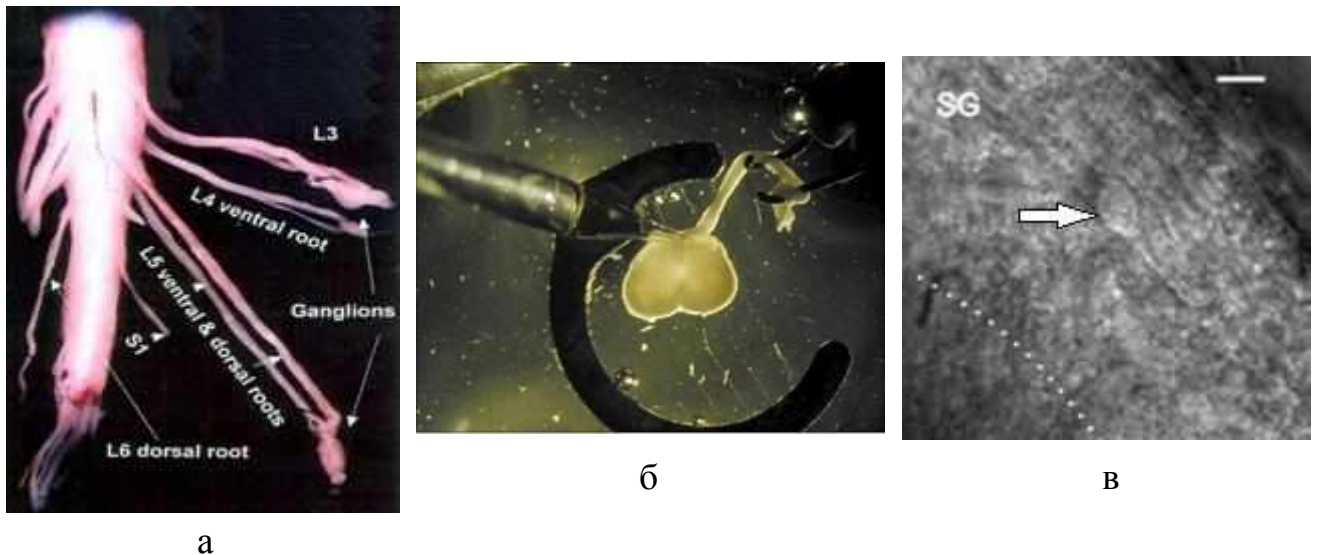


Рисунок 2.19¹ — **а**: загальний вигляд нижньої частини спинного мозку статевозрілого щура з мобілізованими корінцями і спинномозковими нервами, позначеними згідно існуючої анатомічної номенклатурою (**а**); **б**: загальний вигляд ультратонкого зрізу поперекового відділу спинного мозку з заднім нервовим корінцем, взятим на підтримуючі мікрогачки, та patch-піпетки, підведеної до тканини драглистої речовини (*поверхневі відділи заднього рогу*); **в**: оглядова картина фрагменту поперечного зрізу поверхневої зони заднього рогу спинного мозку (*substantia gelatinosa, SG*) щура у зоні розташування patch-піпетки; фазово-контрастна мікроскопія, масштабна смужка — 200 мкм

Використовували patch-піпетки з електричним опором 3–5 МОм, заповнені розчином з вмістом: 133 мМ калію глюконату, 5 мМ NaCl; 0,5 мМ MgCl₂, 10 мМ NEPES-Na, 2 мМ MgATФ; 0,1 мМ ГТФ-Na, 0,5 мМ EGTA; рН розчину складав 7.2, осмолярність — 290 мОсМ. Підтримання мембранного потенціалу, реєстрацію його флуктуацій та трансмембранних струмів здійснювали за допомогою підсилювачів PC-505B (*Warner Instruments, Hamden, США*), Multipatch 700B та Digidataboard 1320A з програмним забезпеченням pClamp 9.2 (*Molecular Devices, Union City, США*) в режимах фіксованого струму чи напруги.

Для реєстрації спонтанних ЗПСП мембранний потенціал нейронів драглистої речовини підтримували на рівні -70 мВ протягом щонайменше 5 хв, після чого

¹ За матеріалами, любязно наданими проф. Н.В. Войтенко.

підтримуваний трансмембранний потенціал збільшували до 0 мВ з метою реєстрації спонтанних гальмівних постсинаптичних потенціалів [струмів] (ГПСП), яку здійснювали протягом щонайменше 5 хв після стабілізації трансмембранного потенціалу на вказаній позначці.

Для виокремлення мініатюрних ЗПСП, викликаних активацією AMPA-рецепторів внаслідок вивільнення вмісту однієї синаптичної бульбашки (*однієї медіаторної везикули пресинаптичної терміналі*), реєстрацію електричної активності нейрона проводили у розчині з вмістом ряду антагоністів інших каналів постсинаптичної мембрани: D-APV (50 мкМ), бікукуліну (5 мкМ) та стрихніну (2 мкМ) — блокаторів NMDA, ГАМК_A і гліцинових рецепторів, відповідно, а також ТТХ (0,5 мкМ) і CdCl₂ (100 мкМ) — блокаторів натрієвих та потенціал-залежних кальцієвих каналів, відповідно. Антагоністи додавали за 10 хв до реєстрації, яку здійснювали при встановленні трансмембранного потенціалу на рівні -70 мВ. З метою активації AMPA-рецепторів у кондиційний розчин додавали селективний однойменний агоніст — AMPA, концентрацію якого на рівні 5 мкМ витримували протягом 10–15 хв. Протягом експерименту в середньому з одного зрізу вдавалося отримати задовільну реєстрацію 1 нейрона. До обліку результатів зараховували лише нейрони зі стабільним базальним рівнем трансмембранного потенціалу впродовж реєстрації.

Математичний аналіз отриманих цифрових еквівалентів мережевої активності нейронів II пластини заднього рогу спинного мозку (*'off-line' аналіз*) проводили за допомогою пакету Mini Analysis Program (*Synaptosoft, Decatur, Georgia, США*). ГПСП, ЗПСП та мініатюрні ЗПСП виокремлювали від побічних флуктуацій трансмембранного потенціалу автоматично, встановлюючи у межах програми для аналізу відомі параметри амплітуди та порогу генерування ПД для досліджуваного матеріала, отриманого від окремого нейрона. У аналіз відбирали матеріал запису активності лише тих нейронів, що проявляли лінійні характеристики кумулятивних гістограм розподілу подій, реєстрованих протягом різної тривалості *'on-line'*-спостереження. Кінетику збуджуючих струмів оцінювали у період реєстрації (10–90) % сили струму для фази її збільшення

('rise') та у період реєстрації (100–37) % сили струму для фази її зменшення ('decay'). Площу струму (сумарний заряд, перенесений за певний період через мембрану нейрона) обраховували як інтеграл від ініціації реєстрованого струму до моменту, коли він становить 37 % від максимальної величини у фазі зменшення ('decay'). Для гальмівних подій динаміку сили трансмембранного струму в період її зменшення від 100 до 37 % у фазі спаду ('decay') апроксимували моноекспоненційною функцією і обраховували експоненційну константу часу (τ). Оцінювали тривалість фази збільшення ('rise') та зменшення ('decay') сили трансмембранного струму, середню частоту спонтанних ЗПСП, середню частоту спонтанних ГПСП, які розраховували для кожного досліджуваного нейрона, виходячи із загальної кількості реєстрованих ЗПСП, ГПСП та тривалості реєстрації. Баланс між збуджувальними та гальмівними впливами на досліджувані нейрони виражали як співвідношення вказаних середніх частот.

Сумарну AMPA-залежну провідність при реєстрації мініатюрних ЗПСП обраховували за формулою:

$$G = I_{\max} / (V_{\text{rev}} - V_m),$$

де I_{\max} максимальне значення AMPA-залежного струму у межах мініатюрного ЗПСП, V_{rev} — рівноважний потенціал для AMPA-каналів (*reversal potential*) and V_m — трансмембранний потенціал, при якому реєстрували мініатюрні ЗПСП.

Для оцінки провідності окремих AMPA-каналів під час мініатюрного ЗПСП використовували нестационарний флуктуаційний аналіз масштабованих по піковому значенню величин (*peak-scaled non-stationary fluctuation analysis*) [452]. До аналізу залучали лише ті ізольовані у часі мініатюрні ЗПСП, тривалість фази спаду ('decay') сили трансмембранного струму для яких становила (1–5) мс, причому період до та після їх появи характеризувався стабільним базовим рівнем трансмембранного потенціалу. Для усіх відібраних для аналізу мініатюрних ЗПСП розраховували середнє значення, його піковий трансмембранний струм,

відносно якого виражали зважені значення струму кожної окремої мініатюрної ЗПСП-події за формулою:

$$I_i^{peak-scaled} = I_i - \langle I \rangle \frac{\max(I_i)}{\max \langle I \rangle}, \quad (1)$$

де I_i — величина струму оцінюваної мініатюрної ЗПСП-події, $\langle I \rangle$ — величина струму усередненого мініатюрного ЗПСП.

Дисперсію значень $I^{peak-scaled}$ ($\sigma^2(I^{peak-scaled})$) відображали узалежено від величини усередненого струму ($\langle I \rangle$), доповнювали графічним виразом параболічної залежності, вираженої співвідношенням (2), використовуючи метод зважених найменших квадратів з коефіцієнтом зваження $\omega_i = 1/\text{дисперсія}(\sigma_i^2)$.

$$\sigma^2(I^{peak-scaled}) = i_{ch} \langle I \rangle - \frac{\langle I \rangle^2}{N} + \sigma_0^2, \quad (2)$$

де $\langle I \rangle$ — величина струму усередненого мініатюрного ЗПСП, N — функціональна кількість каналів, σ_0^2 — дисперсія фонового шуму, i_{ch} — струм через окремий канал.

Провідність окремого АМРА-каналу розраховували за формулою:

$$\gamma = \frac{i_{ch}}{V - E_{rev}}, \quad (3)$$

де V — наведений трансмембранний потенціал (-70 мВ) and E_{rev} — рівноважний потенціал для АМРА-каналів (0 мВ).

Точність розрахункової провідності окремих АМРА-каналів для кожного реєстрованого мініатюрного ЗПСП визначали методом статистичного бутстрепа ('bootstrap method'), у межах якого у програмній оболонці персонального комп'ютера генерували 1000 псевдовибірок для кожної групи мініатюрних ЗПСП. Для оцінки значущості різниці провідності окремих АМРА-каналів нейронів II пластини між експериментальними групами тварин використовували метод

бутстрепу для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок ('bootstrap hypothesis test for two-sample problem') [453].

Дослідження електрофізіологічних властивостей малих нейронів спинномозкового вузла.

Дослідження проводили на гостро ізольованих нейронах спинномозкових вузлів щура. Спинномозкові вузли L₄ та L₅ ліворуч отримували шляхом препарування блоку хребтового стовбуру у перфузованому киснем розчині (п. 2.3.2.1). Роз'єднання нейронів здійснювали ферментативним методом, шляхом інкубування тканини вузлів в розчині Тіроде (140 ммоль/л NaCl + 4 ммоль/л KCl + 2 ммоль/л MgCl₂ + 2 ммоль/л CaCl₂ + 10 ммоль/л глюкоза + 10 ммоль/л кислого HEPES; pH=7,4) з додаванням 0,1 % колагенази IV-го типу (Worthington, USA) та 0,05 % трипсину (Worthington, USA) протягом 18 хв при температурі 35°C, з наступною механічною дисоціацією за допомогою 3 пастерівських піпеток з діаметрами кінчика, що послідовно зменшувався. Отриману суспензію наносили на покривне скло для осадження та закріплення клітин та через 15 хв відмивали від неосаджених клітин та залишків тканини проточним розчином Тіроде.

Для подальших електрофізіологічних досліджень під мікроскопом з диференційно-інтерференційним контрастом візуально обирали нейрони малого розміру, діаметром соми менше 30 мкм, що переважно належать до класу ноцицептивних нейронів С-волокон.

Електрофізіологічні дослідження здійснювалася методом 'patch-clamp' в режимі "ціла клітина". Реєстрація потенціалів дії (ПД) здійснювали методом фіксації струму. Протокол складався з серії сходенок струму, що послідовно збільшувався порівняно зі струмом спокою, до появи першого ПД, параметри якого вимірювали в програмі FitMaster (HEKA, USA) для інтактних тварин та при синдромі спастичності і порівнювали. Струм спокою та крок сходінки обирали таким чином, щоб мембранний потенціал спокою був -60 мВ, а крок потенціалу складав 3-6 мВ.

Розчин для внутрішньоклітинної перфузії, що відбувалася через patch-піпетку складався з: 133 ммоль/л калію глюконату, 5 ммоль/л NaCl, 0,5 ммоль/л MgCl₂·H₂O, 10 ммоль/л HEPES-Na, 2 ммоль/л MgATФ, 0,2 ммоль/л GTP-Na, 10 ммоль/л глюкоза, 10 ммоль/л EGTA, 1 ммоль/л CaCl₂.

Реєстрували ряд параметрів першого ПД, що виникав при найменшій стимуляції у вигляді сходитки струму: поріг ($V_{\text{threshold}}$), амплітуда (Amp), що визначалася як різниця між піком ПД ('overshoot') та потенціалом мінімуму (V_{min}), тривалість фази наростання ('rise time'; (5–95) % між початком стимуляції та піком), тривалість фази спаду ('decay time'; (5–95) % між досягненням піку та мінімальним потенціалом), ширина ('width') на рівні –20 мВ та інтеграл ('integral').

2.7. Молекулярно-генетичні дослідження

Дослідження експресії мРНК певних факторів здійснювали у тварин групи №8 (табл. 2.1) через 6 тиж після моделювання ЛПП або після ізольованої ламінектомії (несправжньооперовані тварини); перед проведенням дослідження визначали ПФ та ПС ЗК. Враховуючи, що для реалізації функцій рухової системи, характерних для 19–21-го бала шкали ВВВ, обов'язкова синергія обох задніх кінцівок, ПФ ЗКК, який становив не менше 18 балів, умовно приймали на рівні 21 бала ВВВ. Розлади тонусу м'язів ЗКК у тварин груп 1 і 2 не виявляли (ПС ЗКК = 0 балів Ashworth).

Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом передозування вказаних вище наркотичних препаратів (п. 2.2.1). Одразу ж після настання стану глибокого знеболення фрагмент хребта разом зі спинним мозком нижче рівня травми вилучали, видаляли спинний мозок, укладали на воскову пластинку на льодяній підложці, відсікали корінці, частину спинного мозку нижче травми розтинали по середній лінії, ліву та праву поливину поміщали у окремі стерильні кріопробірки, які у подальшому зберігали при температурі –196 °С у зрідженому азоті.

Вилучення сумарної РНК із заморожених зразків здійснювали за допомогою набору PureLink RNA Mini Kit ("*Applied Biosystems*", США), відповідно до інструкції виробника. Вилучену РНК розміщували на льоду, використовували для синтезу комплементарної ДНК у реакції зворотної транскрипції. За спектром поглинання розчину сумарної РНК оцінювали ступінь очищення РНК від білків та гуанідину. Зразки, що володіли значеннями співвідношення (260/280) нм поза межами (1,9–2,1) у дослідження не включали. Вміст РНК оцінювали за поглинанням хвиль довжиною 260 нм. Реакцію зворотної транскрипції здійснювали за допомогою набору 'Tag man reverse transcription reagents' ("*Applied Biosystems*", США) відповідно інструкції виробника, в об'ємі 20 мкл. У якості затравки використовували праймери "oligo-dT".

Визначали рівень мРНК наступних протеїнів:

- дофамін-β-гідроксилази (*dopamine-β-hydroxylase, Dbh*) — ключового ферменту синтезу норадреналіну (*Rn00565819_m1*);
- субодиниць АМРА-залежних глутаматних рецепторів — *Gria1 (glutamate receptor, ionotropic, AMPA type, subunit 1; Rn00709588_m1)*, *Gria2 (Rn00568514)*, *Gria3 (Rn00583547_m1)* та *Gria4 (Rn00568544_m1)*;
- триптофан-гідроксилази 2 (*tryptophan hydroxylase 2, Tph2*) — ключового ферменту синтезу попередника серотоніну 5-гідрокситриптофану (*Rn00598017_m1*);
- трансмембранного білка-переносника моноамінів і, можливо, ГАМК — *Slc18a2 (solute carrier family 18 member 2; Rn00564688_m1)*;
- білка-переносника ГАМК у синаптичні везикули *Slc32a1 (solute carrier family 32 member 1; Rn00824654_m1)*;
- фактору транскрипції *Ptfla (pancreas transcription factor 1a)* — маркера ГАМК-ергічних нейронів (*Rn04219607_g1*);
- у якості референсної використовували мРНК білка "домашнього господарства" клітини глюкуронідази β (*glucuronidase β, GUSB; Rn00566655_m1*).

Визначення експресії мРНК здійснювали за допомогою системи для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з флуоресцентною детекцією

у реальному часі CFX96 Touch ("BioRad", США) з використанням наборів Tag Man Universal PCR Master Mix ("Applied Biosystems", США) та Tag Man Gene Expression Assays ("Applied Biosystems", США) за наступним протоколом: первинна денатурація при 95° С (10 хв, 1 цикл), 40-разовий ампліфікаційний цикл, денатурація при 95° С (15 с), відпалення праймерів, елонгація, реєстрація флуоресцентного сигналу (60° С, 1 хв). Усі реакції проводилися в окремих пробірках, об'єм реакційної суміші — 20 мкл.

Для оцінки відтворюваності значень порогового циклу усі зразки з кожною парою праймерів ампліфікувались у подвійному повторі. Різниця між зразками складала не більше 0,5 цикла. Накопичення продуктів ампліфікації визначали за допомогою флуоресцентних олігонуклеотидних проб (зондів) типу 'Tag Man' ("Applied Biosystems", США), комплементарних центральній частині фрагменту ампліфікованого транскрипту. З метою перевірки відсутності ампліфікації ділянок транскриптів досліджуваних генів на можливих домішках геномної ДНК у зразку попередньо проводили паралельні реакції ампліфікації без проведення зворотної транскрипції.

Аналіз даних проводили за пороговою флуоресценцією, що характеризує певний цикл ПЛР (Ct), на якому спостерігається достовірне збільшення флуоресценції порівняно з фоновим рівнем та починається експоненціальна фаза циклу ПЛР. Різницю у рівні мРНК досліджуваних генів між групами оцінювали за методом $\Delta\Delta Ct$ [454] з урахуванням різниці у ефективності ампліфікації (E %), яку визначали методом кривих розведення комплементарної ДНК матриці для кожного гена [455]. Ефективність та лінійність для кожної пари праймерів досліджуваних генів окремо не наводимо.

Рівень експресії мРНК вказаних вище білків для кожного зразка тканини представляли у вигляді нормованої відносної кількості мРНК, обчисленої за формулою:

$$N = \frac{E^{Ct(\min) - Ct(\text{tem})}}{E^{Ct(\min GUSB) - Ct(\text{tem} GUSB)}},$$

де C_t — цикл ПЛР, на якому спостерігається достовірне збільшення флуоресценції порівняно з фоновим рівнем та починається експоненціальна фаза ПЛР;

$C_t(\min)$ — найменше середнє значення C_t для досліджуваної мРНК серед усіх отриманих впродовж експерименту зразків;

$C_t(\text{tem})$ — середнє значення C_t для цієї ж мРНК кожного окремого досліджуваного зразка (*англ.* — *template*);

$E^{C_t(\min)-C_t(\text{tem})}$ — відносна кількість досліджуваної мРНК у зразку;

$E^{C_t(\min^{GUSB})-C_t(\text{tem}^{GUSB})}$ — відносна кількість мРНК референсного білка (GUSB) у зразку.

2.8. Імунологічні дослідження

На 7, 14, 30-ту та 60-ту добу після нанесення травми мозочка у тварин груп "К-1_{CER}", "К-2_{CER}", "ТТФМ_{CER}", "ТТНЦ_{CER}" та "ТТФН_{CER}" рівень проліферативної активності лімфоцитів периферичної крові визначали в реакції бласттрансформації з додаванням мітогенів (*фітогемаглютинину* – ФГА, *конканаваліну А* – ConA, *індометацину* – Ind, *декстрансульфату* – Dx, *загального мозкового антигену* – МАГ), рівень аутоантитіл до нейроспецифічних антигенів (*сукупного антигену сірої речовини мозку* [САСРМ] та *нейронспецифічної єнолази* [НСЕ]) — твердофазним імуноферментним методом [456, 457].

2.8.1. Відтворення реакції бласттрансформації лімфоцитів.

Кров у глибоко анестезованих тварин (*n.* 2.2.1) відбирали стерильним шприцом з ворітної вени після широкої лапаротомії, поміщали у стерильні пробірки з розчином гепарину (2,5 мг гепарину на кожен 1 мл цільної крові), тварини виводили з експерименту у стані наркотичного сну, шляхом тракції у шийному відділі хребта. Культуральне середовище готували з розрахунку на одну

пробу: 0,8 мл середовища № 199 (або середовища Ігла) з додаванням 0,25 мг гепарину, 50 мкг гентаміцину, 0,12 мл ембріональної телячої сироватки (ЕТС). Готували матричні розчини мітогенів: 20 мкг/мл фітогемаглютиніну (ФГА; "Difco", США), 1000 мкг/мл декстрансульфату (Dx), 20 мкг/мл індометацину (Ind), а також конкаваліну А (ConA) та загального мозкового антигену (МАГ) у звичних дозах. У стерильних умовах у центрифужні пробірки розливали культуральне середовище в об'ємі 1,0 мл (5 пробірок). В усі пробірки додавали по 0,1 мл цільної крові досліджуваного зразка. Контрольна пробірка містила 1,0 мл повного культурального середовища і 0,1 мл цільної крові. У пробірки з досліджуваною кров'ю додавали мітогени в об'ємі 0,1 мл, враховуючи, що ФГА у дозі 2 мкг/мл ініціює поліклональну відповідь переважно Т лімфоцитів, Dx в дозі 100 мкг/мл індукуює проліферативну відповідь переважно В лімфоцитів, Ind в дозі 2 мкг/мл інгібує простагландинсинтетази, редукує супресорний ефект моноцитарно-макрофагальної субпопуляції імунокомпетентних клітин. Проби закривали стерильними гумовими пробками над палаючим газовим полум'ям і культивували в термостаті при 37° С протягом 72 год (при культивуванні з Т-клітинними мітогенами) або 96 год (при культивуванні з В-клітинними мітогенами). Після цього вміст пробірок інтенсивно струшували, ресуспензували у 5 мл охолодженої 20% оцтової кислоти, центрифугували при 400 g протягом 10 хв. Надосадову рідину видаляли, до осаду додавали 0,5 мл 96 % етилового спирту. Після струшування вміст пробірок переносили на знежирені предметні скельця і готували мазки. Мазки висушували і фарбували АЗУР-еозином за Романовським. Підрахунок бластоподібних клітин проводили в імерсійній камері мікроскопа (зб. ×90). Відсоток бластних форм оцінювали при перегляді 300 клітин.

2.8.2. Визначення рівня антитіл до нейроспецифічних антигенів імуноферментним методом.

Антигени, антитіла до яких виявляли у сироватці, іммобілізували на твердій фазі (у *платишетах*; "Dentate Micrometr", Нідерланди) в концентрації 10 мкг на 1

мл; в кожну лунку планшета вносили по 100 мкл розчину антигену. Сорбція антигену тривала 18–20 год при 4° С і проводилася у цитратно-фосфатному (0,1 М, рН = 6,0) або карбонатно-двокарбонатному буфері (0,1 М, рН = 9,6). Видалення антигену, що не зв'язався, а також розведення усіх реагентів і подальше відмивання неасоційованих компонентів проводили тричі з використанням фосфатного буферу (0,01 М, рН = 7,4) з додаванням 0,05% твіну-20. З метою блокування подальшого неспецифічного зв'язування сайтів, в лунки вносили 1% бичачого сироваткового антигена (БСА). Досліджувані і контрольні зразки сироватки вносили у розведенні 1:100 по 100 мкл в лунки планшета з сорбованим антигеном, інкубували 2 год при 37° С або 24 год при 4° С. Після триразового відмивання планшетів фосфатним буфером в них вносили по 100 мкл розчину кон'югату антивидових кролячих імуноглобулінів з пероксидазою хрону (*НДІЕМ ім. акад. Н.Ф. Гамалєї, Москва*) у робочому розведенні. Кон'югат інкубували протягом 1 год при 37° С. Планшет тричі відмивали фосфатним буфером, у кожну лунку вносили по 100 мкл ферментного субстрату (0,08 % розчин 5-аміносалицилової кислоти з 0,05 % перекису водню), інкубували 40 хв при 20° С. Реакцію зупиняли додаванням 100 мкл "стоп-реагенту" (1 М NaOH). Рівень аутоантитіл визначали методом спектрофотометрії в імуноферментному фотоелектричному аналізаторі АІФ-Ц-01С (*Республіка Білорусь*), вимірюючи оптичну щільність при довжині хвилі 450 нм. Порівнювали значення оптичної щільності у лунках з досліджуваними і контрольними зразками і виражали в умовних одиницях (УО):

$$1 \text{ УО} = [\text{оптична щільність проби}] \times [\text{ступінь розведення досліджуваного зразка}].$$

2.9. Патоморфологічні дослідження

2.9.1. Традиційні методи макроскопічного та світлооптичного дослідження.

Матеріал для патоморфологічних досліджень отримували відразу після забиття тварини шляхом передозування вказаних вище наркотичних засобів (*n. 2.2.1*), ділянку хребта довжиною 5 см, котра включала зону ЛПП, вилучали, поміщали у 10 % розчин нейтрального формаліну. Через кілька тижнів шляхом мікропрепарування виокремлювали спинний мозок, лезом відсікали каудальну та ростральну ділянки, звужуючи зону навколо ЛПП до 5 мм. Фотофіксацію здійснювали цифровим фотоапаратом з оптично-цифровим збільшенням Canon PC1146 ("Canon Inc.", China). Фрагменти спинного мозку вміщували у 20 % розчин формаліну, протягом доби витримували у зростаючих концентраціях етилового спирту (70°, 96°, 96°), хлороформі (*протягом 24 год*), згодом — у хлороформі та парафіні, формували парафінову заливку. Фарбування зрізів здійснювали стандартними протоколами, — гематоксилін-еозином, гематоксилін-пікрофуксином та тіоніном (*за Ніслем*).

2.9.2. Ультраструктурні дослідження за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії.

Для електронно-мікроскопічного дослідження фрагменти тканини спинного мозку поряд із зоною ЛПП, розміром 1 мм³ забирали відразу після забиття тварин, фіксували в суміші 4% параформальдегіду, 2,5 % глутаральдегіду і 4 % сахарози на 0,1 молярному фосфатному буфері рН=7,4 з наступною дофіксацією в 1% розчині чотирьохокису осмію, зневоднювали в зростаючих концентраціях етанолу і оксіпропілену, заливали сумішшю епоксидних смол (*епон-аралдит*) за стандартними методиками. Для прицільного ультратомування і поглибленої оцінки отриманих даних з епоксидних блоків виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1000 Å, котрі забарвлювали метиленовим синім-піроніном і

переглядали в світлооптичному мікроскопі Axiophot (*OPTON, Німеччина*). Ультратонкі зрізи товщиною 600 Å отримували на ультратомах LKB (*Швеція*) і Reichardt-Jung (*Австрія*), забарвлювали за Reynolds та переглядали в електронному мікроскопі EM-400T (*PHILIPS, Нідерланди*).

2.9.3. Імуногістохімічні дослідження.

Тварини груп "NG+НСК", "NG+СККМ" та "NG+СКНГ" глибоко наркотизували парами ефіру, фіксували на операційному столику черевцем до верху, широко розкривали грудну клітку, оголювали верхівку серця, яку перфорували голкою, під'єднаною до ємності з охолодженим фізіологічним розчином. Стінку правого передсердя перфорували мікроножицями, на серці, що б'ється, виконували перфузію тварини охолодженим фізіологічним розчином, перфузію продовжували 4 % розчином параформальдегіду до появи фібриляцій м'язів кінцівок, тулуба та хвоста. Спинний мозок вилучали у блоці хребта (*n. 2.9.1*) переносили у 4 % параформальдегіду для дофіксації, зразки препарували через 3–4 доби, промивали 0.1 М розчином фосфатного буферу, поміщали у рідкий розчин агарози (2 %), охолоджували до 4° С (10 хв). Поздовжні зрізи спинного мозку товщиною 100, 80 та 60 мкм отримували на автоматичному вібротомі Leica VT1000 (*"Leica", Німеччина*).

Для ідентифікації асоційованих GFP-позитивних клітин та відростків нейронів тканини спинного мозку використовували подвійне імуногістохімічне забарвлення антитілами до GFP (1:700; *"Molecular Probes Inc.", США*), β -tubulin (1:300; *"Sigma", USA*) та GFAP (1:1500, *"Dako", Нідерланди*). Зрізи спинного мозку відмивали 0.1 М розчином фосфатного буферу, з метою пермабілізації мембрани клітин та запобігання зайвого неспецифічного зв'язування обробляли блокуючим розчином (0,3 % TritonX-100, 0,5 % бичачого сироваткового альбуміну), протягом 24 год інкубували у суміші первинних антитіл. Після відмивання 0.1 М розчином фосфатного буферу, зрізи протягом 1 год витримували у розчині з сумішшю вторинних антимишачих антитіл Alexa

(кон'юговані з флюорофором, довжина хвилі випромінювання, що збуджує флюорисценцію — 488 нм; 1:1000, "Invitrogen", США) та антикролячих антитіл Alexa (кон'юговані з флюорофором, довжина хвилі випромінювання, що збуджує флюорисценцію — 647 нм; 1:1000, "Invitrogen", США). Після відмивання 0.1 М розчином фосфатного буферу, культури фіксували покривним склом у спеціальному середовищі для флуоресцентних препаратів ("Dako", Данія). Оптичні дослідження проводили за допомогою конфокального мікроскопа FluoView™ FV1000 ("Olympus Inc.", США) з цифровою фотокамерою, поєднаною з комп'ютером. Флуоресценцію візуалізували використовуючи послідовно селективні фільтри для хвиль різної довжини.

2.10. Статистична обробка даних

Статистичну обробку цифрових даних моніторингу функції задньої кінцівки та статокординаторної сфери здійснювали за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 10.0 на персональному комп'ютері. Для порівняльної оцінки середніх по групах значень ПФ ЗІК та ПС ЗІК використовували непараметричний U-тест Мана-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Тестувалася нульова гіпотеза про те, що вектори x та y є незалежними вибірками з однакових розподілів з рівними середніми. Для цього використовувався двосторонній тест суми рангів. Протилежна гіпотеза говорить про те, що середні значення груп відрізняються. x та y можуть бути різної довжини. При цьому використовували наступні позначення: $[p,h] = \text{ranksum}(x,y)$, де x та y – групи, що порівнюються, p – результат тесту нульової гіпотези, $h=1$ означає відкидання нульової гіпотези в межах достовірного інтервалу 5%, $h=0$ вказує на недостатність підстав, щоб відкинути нульову гіпотезу в межах достовірного інтервалу 5%. Результати оцінки достовірності представляли у вигляді значень показника p із звичним їх трактуванням.

Достовірність різниці ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження кожної окремо взятої групи оцінювали за Уїлкоксоном (*Wilcoxon*). Кореляцію між значеннями ПС та ПФ ЗІК тварин групи на кожному з термінів дослідження, на різних термінах спостереження кожної тварини, а також середніх по групі значень ПФ та ПС ЗІК впродовж експерименту оцінювали за допомогою непараметричного коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (*Spearman*), результати оцінки виражали у вигляді значення коефіцієнту r зі звичним їх трактуванням.

Точний тест Фішера (*Fisher's exact test*) використовували для встановлення відмінностей частоти прояву (*ризик розвитку*) тяжкого больового синдрому між експериментальними групами "ЛПП", "ТТНЦ", "ТТФМ" та "ТТФН".

Апроксимацію часових послідовностей значень ПФ чи ПС ЗІК, а також ПФ_{CER} проводили за допомогою стандартного програмного пакету MsExcel. Використовували поліноміальний алгоритм з мірою полінома 6.

Статистичну обробку отриманих цифрових еквівалентів мережевої активності нейронів II пластини заднього рогу спинного мозку (*'off-line' аналіз*) проводили за допомогою пакету Mini Analysis Program ("*Synaptosoft*", США). Отримані усереднені значення представляли у стандартному вигляді із зазначенням середнього квадратичного відхилення. Отримані набори даних оцінювали на нормальність розподілу величин за допомогою тесту Шапіро–Уїлка (*Shapiro–Wilk test*), дані, що не проявляли нормального розподілу, у подальшому порівнювали із залученням непараметричного U-тесту Манна–Уїтні, результати описували у вигляді медіани із вказівкою інтерквартильного розмаху. Для оцінки достовірності міжгрупової різниці розподілу досліджуваних параметрів використовували двовибірковий тест Колмогорова–Смірнова (*критерій узгодженості Колмогорова–Смірнова*). Кореляцію між непараметрично розподіленими емпіричними величинами оцінювали за непараметричного коефіцієнту рангової кореляції Спірмена, результати оцінки виражали у вигляді значення коефіцієнту r зі звичним їх трактуванням. Точний тест Фішера використовували для встановлення відмінностей між двома категорійними

змінними. Тест z -трансформації r Фішера (*Fisher r -to- z transformation*) використовували для оцінки значущості різниці ступеню кореляції значень двох параметрів поміж двох порівнюваних груп.

Для оцінки значущості різниці провідності окремих АМРА-каналів нейронів II пластини між експериментальними групами тварин використовували метод бутстрепа для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок (*'bootstrap hypothesis test for two-sample problem'*) [453].

Аналіз результатів електрофізіологічного дослідження нейронів спинномозкових вузлів проводили з використанням непарного T -тесту Ст'юдента. Дані представили у стандартній формі — $(M \pm m)$.

Порівняльний аналіз результатів ЕНМГ-дослідження, а також дослідження експресії мРНК методом ПЛР у реальному часі здійснювали за допомогою U -тесту Мана-Уїтні.

Статистичну обробку отриманих під час імунологічних досліджень даних проводили з використанням критерію Ст'юдента (*Student's t -test*).

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

Усереднені величини представляли у вигляді $(M \pm m)$, де M (від англ. '*mean*' — *середнє*) — середнє значення величини, m — стандартна похибка середнього значення величини (*'standard error of the mean', SEM*).

РОЗДІЛ 3

СПАСТИЧНІСТЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТРАВМІ СПИННОГО МОЗКУ: КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ, ЧАСОВІ, ВІКОВІ ТА МОДЕЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ

Вступні зауваги

Зважаючи на очевидний з клінічної точки зору зв'язок між синдромом спастичності і рівнем функції паретичної кінцівки, патофізіологічно обгрунтованим є суміжний розгляд цих двох елементів клінічної картини ХСМТ. У даному розділі та розділах 5 і 6 результати дослідження представлені в рамках єдиної схеми: відображення особливостей розподілу та динаміки ПФ і ПС ЗІК, поширеність хронічного больового синдрому та ЕНМГ-кореляти синдрому спастичності наприкінці спостереження у кожній експериментальній групі ("ЛПП", "ЛПП_{JUV}", "NG", "CØP_{ALIEN}", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН"), дані патоморфологічних досліджень ("ЛПП", "ЛПП_{JUV}", "CØP_{ALIEN}", "NG"), інтерпретація отриманих результатів. Враховуючи наявність у ряді попередніх робіт [51] вичерпного відображення патоморфологічної картини у зоні тканинної нейротрансплантації чи імплантації фрагментів макропористого гідрогелю NG, зважаючи на патофізіологічний паралелізм перебігу механічної травми у різних відділах ЦНС, оглядові патогістологічні дослідження проводили вибірково.

3.1. Перебіг регенераційного процесу при ХСМТ у тварин різного віку

3.1.1. Розподіл значень ПФ ЗІК у групах "ЛПП", "ЛПП_Σ" та "ЛПП_{JUV}".

Багаторічний досвід використання моделі ЛПП дозволяє оцінити репрезентативність групи "ЛПП" на тлі групи "ЛПП_Σ". Розподіл значень ПФ ЗІК станом на 11-ий тиждень спостереження свідчить про гіршу результативність

відновного процесу у групі "ЛПП": інтервал значень ПФ ЗІК у (8–10) балів ВВВ відсутній (рис. 3.1). На інтервалі у (1–6) балів ВВВ у групах "ЛПП Σ " та "ЛПП JUV " виявляють два екстремуми (0 та 4 бала ВВВ); загалом для цих груп характерна бінарність розподілу — наявність підгруп тварин з гіршими та кращими показниками відновлення (відповідно, "ЛПП Σ " — 32, "ЛПП JUV " — 19 та "ЛПП Σ " — 9, "ЛПП JUV " — 15 тварин). Розподіл ПФ ЗІК у кожній з цих підгруп не відповідає нормальному, у підгрупі з меншими значеннями ПФ ЗІК групи "ЛПП Σ " очевидна тенденція до маргіналізації у напрямку нуля, у підгрупі із кращими показниками — у напрямку до (9–10) балів, у підгрупі з меншими значеннями ПФ ЗІК групи "ЛПП JUV " — у напрямку до 5 балів ВВВ.

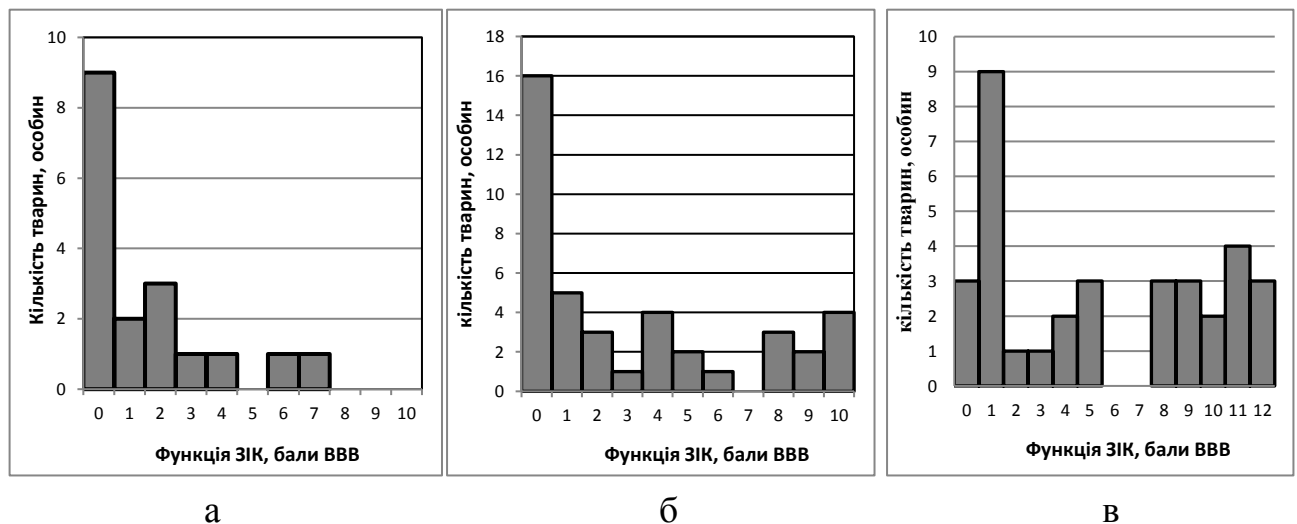


Рисунок 3.1 а, б, в — Розподіл ПФ ЗІК у групах "ЛПП" (а), "ЛПП Σ " (б) та "ЛПП JUV " (в) на 11-ий тиждень спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

Наявність такого розподілу ПФ має певну інтерпретацію. Шкала ВВВ є неоднорідною з точки зору зв'язку рівня функції із ступенем збереження її матеріального субстрату. У проміжку (0–11) балів шкала містить кілька кардинальних точок ((0–1) бал, (6–7) балів, (9–11) балів), подолання яких потребує відновлення якісно відмінних характеристик топології нейрональної мережі. Між ПФ і кількістю збережених волокон білої речовини спинного мозку не існує

лінійної залежності: у щура ПФ на рівні (10–11) балів ВВВ відповідає збереженню 10 % поперечного перерізу білої речовини, ПФ на рівні (12–16) балів ВВВ — (11–25) %, (17–19) балів — (45–90) %, (20–21) балів — (90–100) % [648]. Отже, для подолання різних кардинальних точок шкали ВВВ необхідний різний рівень збереженості і (або) регенераційного приросту шляхів передачі супраспінальних впливів. Ймовірнісний характер варіацій кількості перетнутих під час ЛПП низхідних волокон у тварин однієї групи є основою нормального розподілу ПФ ЗІК між кардинальними точками. Вторинна альтерація тканини спинного мозку, оркеструючись іншими механізмами, формує відмінну картину глибини додаткового ураження функціональних елементів поміж членами експериментальної групи, що деформує нормальний розподіл. Як зазначалося вище, існує дві групи механізмів реставрації супраспінальних впливів: **1)** ріст низхідних волокон *de novo*; **2)** облаштування шляхів інервації в обхід зони ЛПП за рахунок синаптичної пластичності, спраутингу та синаптогенезу. Ймовірно, ці механізми відрізняються результативністю: ***реалізація другого*** дає приріст ПФ ЗІК у вигляді 1–2-ох балів й виключно на проміжках між кардинальними точками, не забезпечує подолання цих точок, деформує (*маргіналізує*) розподіл ПФ ЗІК; ***реалізація першого*** — забезпечує перехід через кардинальні точки, зберігаючи цим самим нормальний розподіл кількості функціонуючих низхідних волокон. Активне підтримання регенераційного процесу, передусім механізмів першої групи на тлі пригнічення альтераційних реакцій сприяє збереженню нормальної картини розподілу ПФ ЗІК у кожній з підгруп [58, с. 719–727].

3.1.2. Динаміка відновлення рухової функції у межах використаної моделі.

Динаміка ПФ ЗІК у групі "ЛПП" характеризується двофазністю (*рис. 3.2, табл. А.1, А.2*). Починаючи відновний процес із значенням ПФ ЗІК у (1,0±0,4) бала ВВВ, протягом першого місяця тварини групи достовірно збільшували ПФ ЗІК до (1,7±0,5) бала ВВВ. У подальшому спостерігали рівновеликий

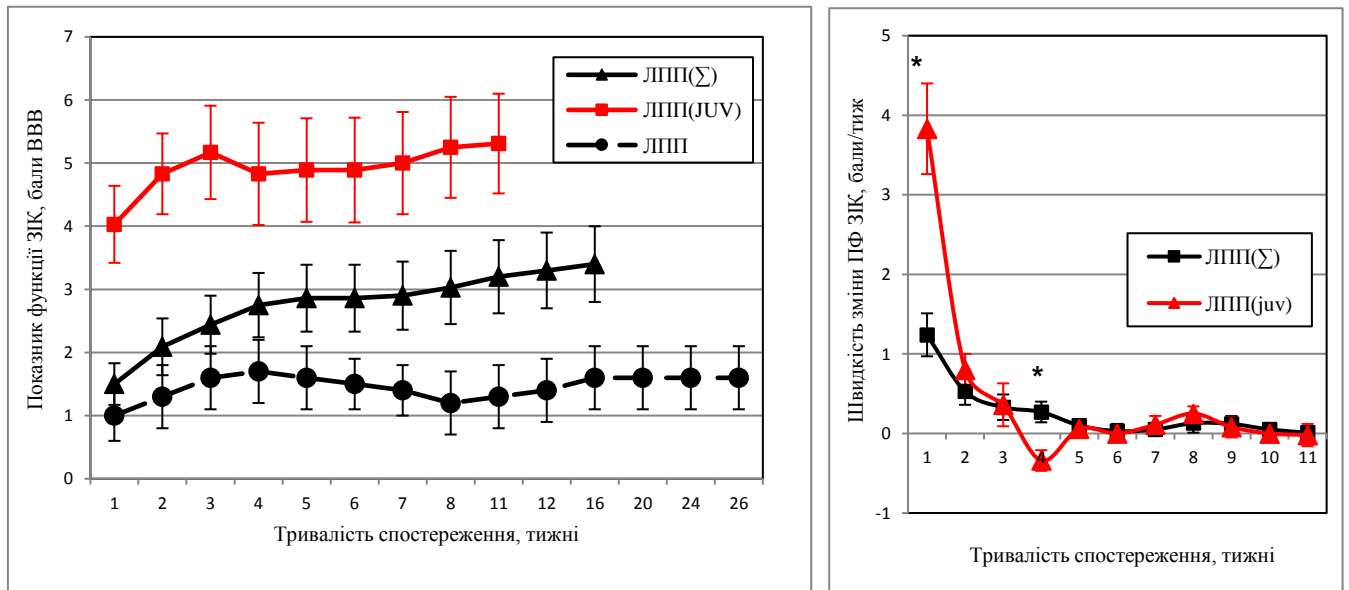


Рисунок 3.2 — Динаміка середніх значень ПФ ЗІК у групах "ЛПП", "ЛПП Σ " та "ЛПП $_{juv}$ " (а) та $V_{ПФ}$ у групах "ЛПП Σ " і "ЛПП $_{juv}$ " (б) протягом загального періоду спостереження (згідно із стандартизованою часовою шкалою). *Примітка – різниця між групами достовірна

недостовірний регрес ПФ ЗІК з мінімумом наприкінці 8-го тижня ($(1,2 \pm 0,5)$ бала ВВВ) і статистично значуще ($p < 0,05$) відновлення до рівня $(1,6 \pm 0,5)$ бала ВВВ (16-ий тиждень; $p = 0,018$ при порівнянні зі значенням на 8-му тижні). До кінця експерименту суттєвих змін ПФ ЗІК не виявляли (28-ий тиждень — $(1,6 \pm 0,5)$ бала ВВВ).

Динаміка ПФ ЗІК групи "ЛПП Σ " (рис. 3.2, табл. А.3, А.4) відрізнялася від щойно описаної кількісно, характерні дві фази регенераційного процесу — 1–8-й тиждень та 8–16-ий тиждень спостереження. На 7-му добу спостереження середня величина ПФ ЗІК у групі "ЛПП Σ " складала $(1,5 \pm 0,3)$ бала ВВВ. На відміну від групи "ЛПП" перша фаза завершувалась стабілізацією ПФ ЗІК (5–7-ий тиждень, $\sim (2,9 \pm 0,5)$ бала ВВВ). Станом на 16-ий тиждень спостереження ПФ ЗІК склав $(3,4 \pm 0,6)$ бала ВВВ (поширені рухи у кульшовому та колінному суглобі).

Двофазність динаміки ПФ ЗІК для використаної моделі раніше не відмічалася [51], є характерною для групи "ЛПП", привнесена у групу "ЛПП Σ ". Статистично значущу різницю між ПФ ЗІК груп "ЛПП" та "ЛПП Σ " протягом усього експерименту не виявляли.

Протягом усього періоду експерименту тварини групи "ЛПП JUV " демонстрували суттєву перевагу над іншими двома групами (рис. 3.2 а, табл. А.5), станом на 7-му добу ПФ ЗІК складав $(4,0 \pm 0,6)$ бала ВВВ, достовірно збільшувався протягом 2–3-го та 8-го тижня і станом на 11-ий тиждень становив $(5,3 \pm 0,8)$ бала ВВВ (слабкі рухи у надп'ятково-гомільковому та колінному суглобах ЗІК, поширені — у кульшовому). Протягом 4–7-го тижнів спостерігали регрес ПФ ЗІК з $(5,2 \pm 0,7)$ до $(4,8 \pm 0,8)$, ймовірно, у зв'язку з розвитком відтермінованого аутогенного альтераційного процесу у тварин підгрупи "ЛПП JUV ". Значущу різницю ($p < 0,05$) між середніми значеннями ПФ ЗІК групи "ЛПП JUV " та груп "ЛПП" і "ЛПП Σ " виявляли протягом 1–3-го та 8–11-го тижня спостереження.

Аналіз динаміки ПФ ЗІК у групах "ЛПП", "ЛПП JUV " та "ЛПП Σ ", дані попередніх досліджень [51, с. 719–727; 622] дозволяють стверджувати, що протягом перших 8–12-ти тижнів травматичного процесу вичерпується превалююча частина регенераційного приросту ПФ.

Інформативним з точки зору процесуального аналізу відновлення функції ЗІК є дослідження швидкості зміни ПФ ЗІК протягом періоду спостереження (рис. 3.2 б, табл. А.6). Статистично значуща різниця $V_{\text{ПФ}}$ між групами "ЛПП Σ " та "ЛПП JUV " на 1-му тижні спостереження (на користь групи "ЛПП JUV ") відображає кількісні відмінності відновного процесу, на 4-му тижні — якісні. Схожий колапс відновного процесу протягом 3–4-го тижня спостерігали у підгрупі з гіршими показниками відновлення при моделюванні ЛПП у зрілих тварин [51, с. 719–727]. Результати роздільного порівняльного аналізу динаміки відновного процесу у підгрупах із кращими та гіршими показниками відновлення щодо ЛПП у тварин зрілого віку висвітлені нами у попередніх роботах [51, с. 719–727].

Аналіз динаміки ПФ ЗІК у досліджуваних трьох експериментальних групах дозволяє виділити у кілька фаз регенераційного процесу [51, с. с. 719–727]: 1)

відновлення функції провідності волокон, що зазнали найлегшого ураження; **2)** відновлення функції волокон, котрі зазнали демієлінізуючого впливу; **3)** налагодження альтернативних шляхів проведення збудження повз зону травми шляхом пластичності супраспінальних, пропріоспінальних та сегментарних мереж; **4)** реінервація мотонейронів як результат тривалого регенераційного росту аксонів через травмований сегмент у каудальні відділи спинного мозку.

3.1.3. Результативність відновного процесу на моделі ЛПП на тлі даних інших дослідницьких груп.

Попри поширеність в експериментальній нейрохірургії моделі однобічного половинного перетину (ОПП), дані щодо динаміки відновлення функції спинного мозку при цьому варіанті травми неоднозначні.

Н. Majczynski та U. Slavinska (2007) [458], з посиланням на ряд авторів, вказують, що при виконанні ОПП на рівні T₁₃ (*щурі-самці, 100–125 гр*) функція ЗІК на 35-ту добу складала 15,0 (*лінія Long–Evans*), 15,6 (*лінія Wistar*) і 17,0 (*лінія Sprogue–Dawley*) балів BBB. ЗКК *a priori* (чи *a posteriori* ?) вважали інтактною. Найгірші показники відновлення функції ЗІК станом на 7-му добу демонстрували тварини старшого віку (*12 міс на момент виконання ОПП; 1,63 бала BBB*), найкращі — зрілі (*2 міс; 11,5 бала BBB*) та молоді (*40 днів; 11,29 бала BBB*); наприкінці першого місяця спостереження різниця показників зменшувалася (*11 проти 13–14 балів BBB відповідно*). У випадку перетину дорзальної групи провідних шляхів спинного мозку практично повне відновлення функції задніх кінцівок реєстрували уже протягом першого тижня, при дорзальній гемісекції — відновлення функції до рівня 11-ти балів відмічали через 2 тиж; при ушкодженні кортикоспінального тракту відновлення до рівня 13-ти балів відбувалось протягом першого тижня, руброспінального шляху — через 7 тиж [458]. Ушкодження інших низхідних шляхів супроводжується суттєво регресуючим протягом 1–4-го тиж неврологічним дефіцитом [458], за виключенням одного випадку: руйнування ретикулоспінального шляху.

Ретикулоспінальний шлях у щурів є важливим елементом вентролатеральних ділянок білої речовини спинного мозку, відіграє провідну роль у реалізації крокової локомоції; збереження менш ніж 5 % площі білої речовини вентролатерального пучка на рівні T₉₋₁₁ є передумовою суттєвого відновлення локомоторної функції ЗІК [458]. Важливо, що двобічна демієлінізація (*на відміну від механічної деструкції*) волокон вентролатеральної групи на рівні T₉₋₁₁ не супроводжується значним дефіцитом локомоторної функції задніх кінцівок. У випадку моделювання ОПП на рівні C₄₋₅ [458] у зрілих щурів передня іпсилатеральна кінцівка зазнає незворотнього глибокого рухового дефіциту, що, ймовірно, пов'язано з руйнуванням мотонейронів *m. spinodeltoideus*, *m. biceps brachii*, *m. extensor pollicis longus* та *m. extensor carpi radialis longus*, розташованих на аналогічному рівні [459]. Дефіцит ПФ ЗІК на цій же моделі помірний, суттєво регресує протягом першого тижня спостереження.

Сумнівно, щоб описані у роботах [458, 459] варіанти швидкого відновлення функції ЗІК після ОПП були наслідком компенсаторної перебудови внутрішньоспінальних зв'язків чи росту низхідних аксональних закінчень *de novo*, оскільки, на нашу думку, обидві ці складові регенераційного процесу характеризуються більш значною тривалістю: приміром, спраутинг волокон кірково-спинномозкового шляху у статевозрілих тварин після його перетину реєструють не менш, ніж через 2 тиж [51, с. 428–429]. Відсутність неврологічного дефіциту у контрлатеральних ділянках інервації вказує на те, що автори наносили такий варіант травми, при якому виникає тимчасова зворотня дисфункція деяких магістральних низхідних шляхів, а поле поширення вторинних альтераційних реакцій не виходить за межі ушкодженої половини поперечника спинного мозку. Ймовірно, при виконанні ОПП найбільш латерально та вентрально розташовані волокна (*передусім — ретикулоспінального тракту*) зазнавали лише вторинного, демієлізуючого ураження. Однак, патогістологічні дослідження виключають такий сценарій [460], при цьому на 40-ву добу післятравматичного періоду у цьому дослідженні зрілі щури демонстрували ПФ ЗІК на рівні 21-го (!) бала ВВВ ($n=5$; ОПП на шийному рівні без ушкодження контрлатеральних ділянок) та 15-

ти балів ВВВ ($n=4$; ОПП на нижньогрудному рівні з поширенням зони деструкції на медіальні ділянки контрлатеральної частини спинного мозку). З точки зору авторів, єдиною можливою причиною зниження результативності ауторегенераційного процесу при ОПП є ушкодження контрлатеральної частини спинного мозку, адже налагодження супраспінальних впливів на денервовані іпсилатеральні мотонейрони нижче рівня травми протягом 40 діб, якщо й можливе (у заявленому авторами об'ємі), то лише при суттєвому залученні низхідних шляхів контрлатеральної частини і пропріоспінальних ретикулярних нейронів [51, с. 427–428]. Враховуючи, що ураження контрлатеральної частини відбувається вторинно, слід визнати, що особливості імунної реактивності тварин, які, у свою чергу, формуються низкою чинників — генетичними особливостями, умовами утримання та харчування, післяопераційного медикаментозного супроводу тощо — відіграють у результативності регенераційного процесу значну, якщо не визначальну роль. Окрім того, звертає увагу факт вкрай низьких кількісних характеристик експериментальних груп, заявлених у цитованих роботах (приміром, [460]).

Результати нашого дослідження демонструють можливість отримання більш глибокого однобічного дефіциту функції спинного мозку на моделі ОПП, співмірні даним щодо ПФ задніх кінцівок, отриманим на моделі **повного** перетину спинного мозку на аналогічному рівні: ПФ ЗІК та ЗКК станом на 35 добу після травми становив $(1,6 \pm 0,2)$ бала ВВВ [461], у нашому експерименті — $(2,8 \pm 0,5)$ ("ЛППΣ") та $(4,8 \pm 0,8)$ ("ЛПП_{JUV}").

Нарешті, серед реферованої літератури існують приклади низької ауторегенеративності після ОПП. У дослідженні [314], виконаному на зрілих щурах-самцях (*Sprague-Dawley*, 180–200 гр, ОПП на рівні T_9 – T_{10}), результативність ауторегенераційного процесу при моделюванні ОПП гранично близька до характерної для групи "ЛППΣ": ПФ ЗІК станом на 70-ту добу після моделювання травми (10 тиж) відповідав рівню $\sim 4,8$ бала ВВВ (у групі "ЛППΣ" — $\sim 3,1$ бала). У роботі [462] у тварин аналогічної породи, зрілого віку (*Sprague-Dawley*, 8 міс, 300 гр, $n=15$) за аналогічного рівня ОПП (T_{10}) станом на 14-ий

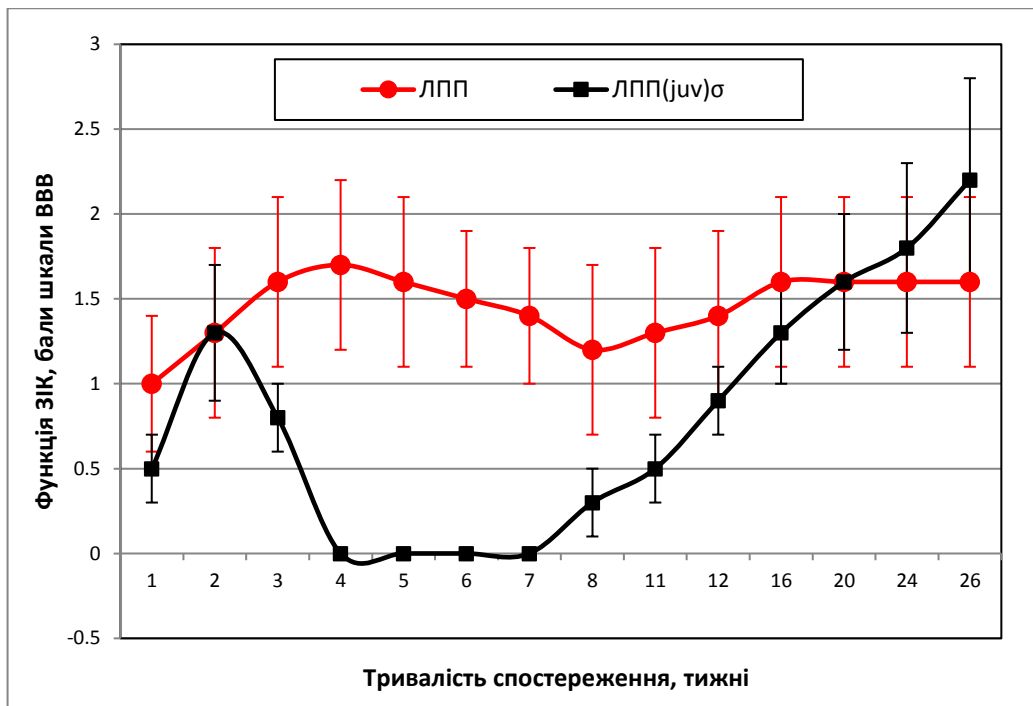
тиждень отримували функцію ЗІК на рівні $(8,66 \pm 1,25)$ бала ВВВ. Ці дані свідчать на користь релевантності відтвореної нами моделі ХСМТ.

3.2. Спастичність на моделі ЛПП

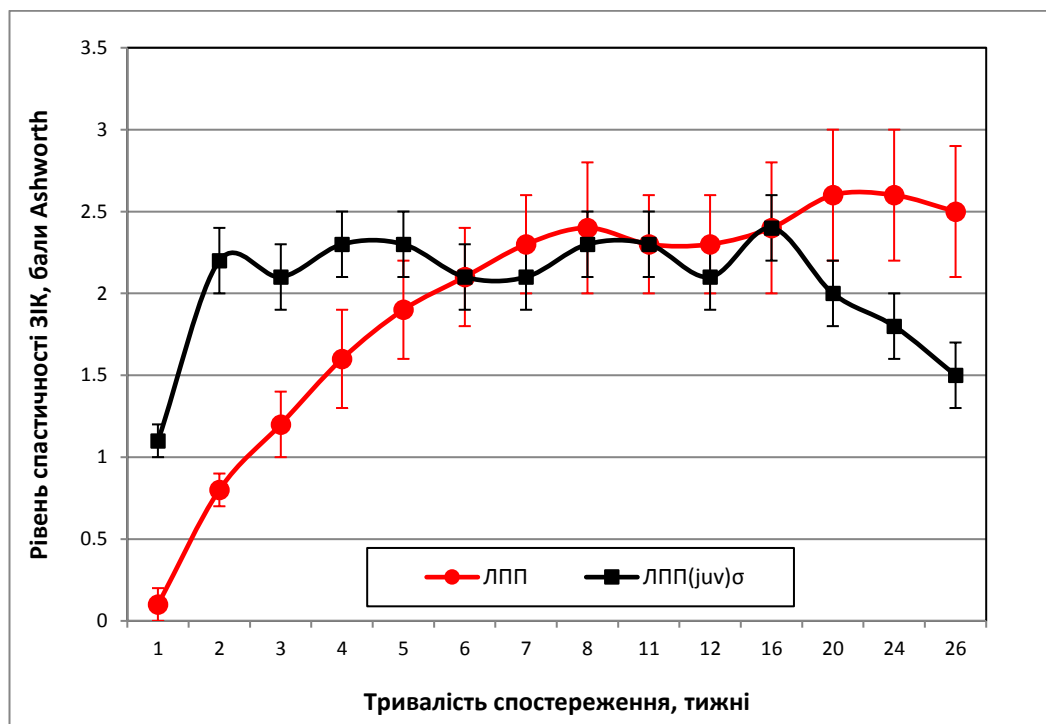
Динаміка ПФ ЗІК у групі підгрупі "ЛПП $_{\text{JUV}}^{\sigma}$ " групи "ЛПП $_{\text{JUV}}$ " (рис. 3.3 а, табл. А.7, А.8), в цілому відповідає описаній для групи "ЛПП", демонструє часову варіабельність показника. Перевага величини ПФ ЗІК молодих тварин ("ЛПП $_{\text{JUV}}^{\sigma}$ ") над групою зрілих тварин ("ЛПП") станом на 12-ий тиждень відсутня, максимальна на 16-ий та 24-ий тиждень (рис. 3.3 а). Станом на 26-ий тиждень тенденцію до зростання ПФ ЗІК демонструють обидві підгрупи, середні значення ПФ ЗІК поступаються виявленим для груп "ЛПП $_{\Sigma}$ " та "ЛПП $_{\text{JUV}}$ ". Достовірну різницю ПФ ЗІК на користь зрілих тварин ("ЛПП") фіксували протягом 4–7 тиж включно.

Протягом 1–3 тиж відмічали перевагу ПС ЗІК підгрупи "ЛПП $_{\text{JUV}}^{\sigma}$ " над групою "ЛПП" (рис. 3.3 б, табл. А.9, А.10), на проміжку між 2-м та 16-м тижнем середнє по підгрупі значення ПС ЗІК коливається у межах $(2,2-2,5)$ балів Ashworth. У зрілих тварин ("ЛПП") аналогічний період тривав протягом 9–26-го тижня, значеннях ПС ЗІК складала $(2,3-2,6)$ бала Ashworth. У тварин підгрупи "ЛПП $_{\text{JUV}}^{\sigma}$ " починаючи з 16-го тижня спостерігали статистично значуще (за Wilcoxon) зниження показника спастичності з $(2,4 \pm 0,2)$ до $(1,5 \pm 0,2)$ (26-ий тиждень). Між моментами початку достовірного регресу ПС ЗІК та росту ПФ ЗІК у підгрупі "ЛПП $_{\text{JUV}}^{\sigma}$ " виявляли латентний період тривалістю 8 тиж.

У 2-ох тварин групи "ЛПП" (12,5 %) на тлі перманентно низьких значень ПФ ЗІК ($(0-4)$ бала ВВВ впродовж 26 тиж спостереження) спостерігали відсутність спастичності гомонімних м'язів (стан периферичного парезу), що, на нашу думку,



а



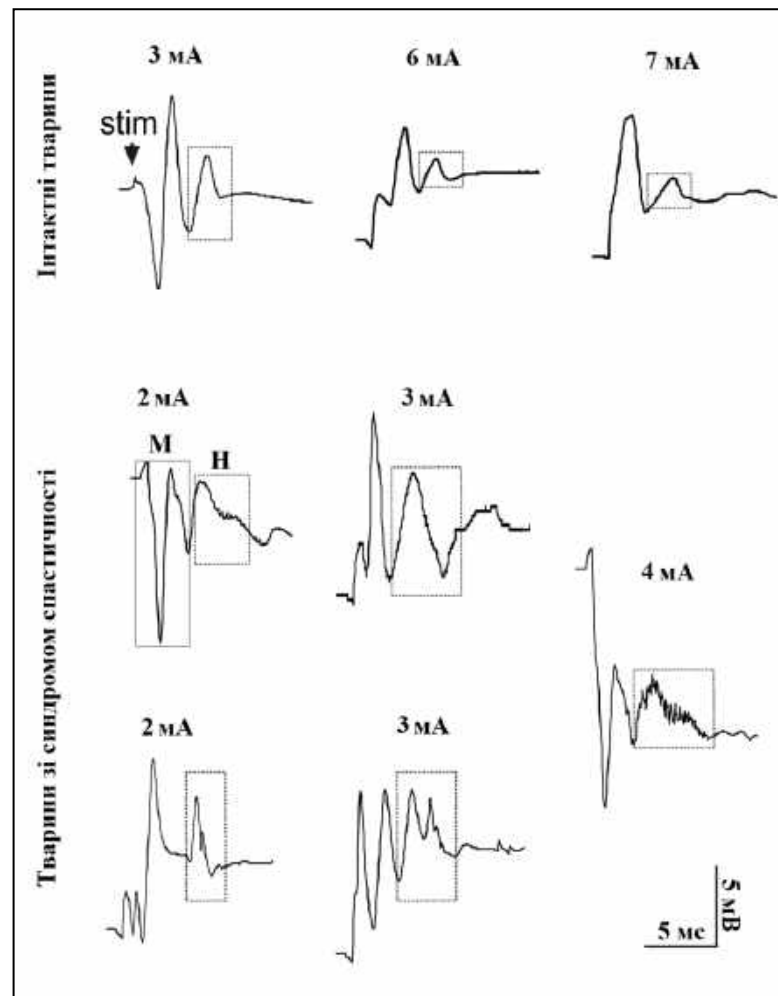
б

Рисунок 3.3 а, б — Динаміка середніх значень ПФ (а) та ПС (б) ЗІК у групі "ЛПП" та підгрупі "ЛПП_{juv}^σ" протягом загального періоду спостереження (згідно із стандартизованою часовою шкалою). Примітка: протягом 4–7-го (а) та 1–3-го (б) тижнів різниця між значеннями ПФ (а) та ПС (б) ЗІК групи "ЛПП" та підгрупі "ЛПП_{juv}^σ" статистично значуща ($p < 0,05$)

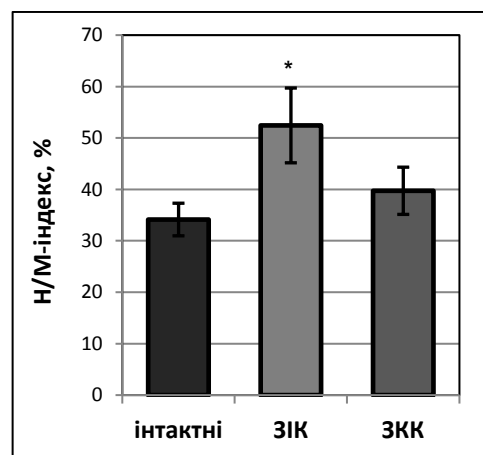
свідчить про розвиток вторинного ураження популяції мотонейронів поперекового потовщення. За умови виключення цих тварин з обрахунку, починаючи з 5-го тижня виявляли перевагу ПС ЗІК на користь групи "ЛПП", починаючи з 20-го тижня — достовірну (рис. 3.3 б).

Аналіз величини Н/М-індексу після ЛПП у молодих тварин (табл. 2.1, група № 5, табл. 2.1) у порівнянні з інтактними (табл. 2.1, група 6, табл. 2.1) виявив відмінності між ЗІК та ЗКК: для задніх кінцівок інтактних тварин показник складав $(34,1 \pm 3,2)$ %, для ЗІК — $(52,4 \pm 7,3)$ %, для ЗКК — $(39,7 \pm 4,6)$ % (рис. 3.4). Достовірною виявилася різниця між Н/М-індексом для ЗІК та задніх кінцівок інтактних тварин. Наявність збільшення величини Н/М-індексу для ЗКК ($p > 0,05$) вказує на охоплення патологічним процесом протилежної до зони ЛПП частини спинного мозку.

Відомо, що, незважаючи на низькі значення ПФ ЗІК, значення амплітуди М-відповіді на 7-ий тиждень після виконання ЛПП наближається до рівня інтактних тварин, до 23-го тижня — зменшується [51, с. 727–731, 758–760]. Амплітуда М-відповіді у руховій точці м'яза є інтегральним показником, залежить від величини та активності окремих рухових одиниць, фазність її змін під час денерваційно-реінерваційного процесу має патофізіологічне підґрунтя [463, с. 62–67; 464]. На нашу думку, під час формування синдрому спастичності нижче рівня травми вірогідне компенсаторне збільшення рухових одиниць, мотонейрони яких володіють суттєвою ПД-генеруючою активністю. Наслідком компенсаторного охоплення паретичного м'яза інерваційними проекціями від меншої, ніж у нормі, популяції мотонейронів є збільшення синхронності електричного збудження м'язових волокон, що сприяє сумачії напруженості електричного поля, обумовлює незалежне від функціональної регенерації підвищення амплітуди М-відповіді м'яза в цілому. Тривала надмірна активність функціонуючих рухових одиниць є чинником їх дегенерації, що проявляється зниженням амплітуди М-відповіді на віддалених термінах травми.



а



б

Рисунок 3.4 — *а*: Варіанти електронейроміограм у тварин молодого віку за різної сили стимулюючого струму (мА, *H*-хвилю обведено пунктирною рамкою);

б: Н/М-індекс для м'яза ЗІК та ЗКК молодих тварин (група № 5, табл. 2.1).

*Примітка: різниця з показником групи інтактних тварин (група № 6, табл. 2.1) достовірна

3.3. Хронічний болювий синдром на моделі ЛПП

Дослідження, проведені нами у межах класичної інтерпретації тесту *von Frey*, демонструють зменшення екстероцепції після ЛПП у тварин молодого віку (*група № 7, табл. 2.1*) на тлі відсутності механічної алодинії. Так, у відповідь на стимуляцію пружним філаментом із силою, що еквівалентна вазі 2 г (*19,6 мН*), кількість відсапувань зменшувалося у 2 рази, при стимуляції силою, еквівалентною вазі 6 г (*58,9 мН*) — у 3 рази, силою, еквівалентною 10 г (*98,1 мН*) — у 4 рази (*п. 4.1*). Достовірну зміну вказаного показника екстероцепції стосовно ЗКК виявляли щонайменше до 6-го тижня.

Позитивною при тесті *von Frey* вважається відповідь, при якій тварина не лише відсапує лапу від подразника, а й виявляє супраспінальну рухову відповідь у вигляді повороту голови, кусання філаменту [465, 466]. Механічну алодинію на боці ОПП таким протоколом (*сила подразнюючого впливу 4.79, 9.96 та 204.1 мН*) виявляють лише у 40 % зрілих щурів лінії Long-Evans, у 60 % — лінії Wistar, 75 % — лінії Sprague-Dawley, що менше, ніж у випадку забиття спинного мозку [465]. Причому при моделюванні ОПП на нижньогрудному рівні явища механічної та термальної алодинії виявляють як у задніх, так і у передніх кінцівках, незалежно від сторони ураження [467]. Термальну алодинію (*скорочення латентного періоду відсмикування лапи від джерела тепла чи супраспінальну реакції на термальний подразник*) виявляють незалежно від породи у ~100 % тварин, що перенесли ОПП [465, 467]. За іншими даними [468] у тварин лінії Long-Evans станом на 20-ий тиждень після ОПП (T_{7-8}) наявне зниження чутливості на температурні подразники ((40–47) °C) у підошових ділянках шкіри усіх лап. Автори, посилаючись на ряд ранніх робіт, стверджують, що зниження температурної чутливості нижче місця одностороннього ураження спіноталамічного тракту у людини, мавпи та щура є добре доведеним фактом. Це унеможливує пряме використання даних, отриманих при вивченні простих рухових відповідей (*флексія, відсапування*) на зовнішні подразники, для верифікації хронічного больового синдрому. Ключовим моментом є суттєва різниця між станом розгальмованості сегментарного (*чи полісегментарного*) спінального апарату після травми

спинного мозку і дефіцитом проведення збудження по висхідних системах екстероцепції, ушкоджених при спінальній травмі. Іншими словами, підвищення активності сегментарних екстероцептивних рефлексів не завжди означає підвищення екстероцепції, як функції нервової системи загалом. У багатьох спінальних пацієнтів ця парадоксальність виражається наявністю хронічного болю у кінцівках на тлі гомонімного зниження чи відсутності чутливості до гострих (*в нормі — альгогенних*) екстероцептивних подразників. При цьому, хронічний біль у людини визначають швидше не шляхом провокування рухових відповідей на механічну чи термальну стимуляцію, а спираючись на суб'єкту верифікацію цього відчуття пацієнтом (*опитувальники для оцінки болю тощо*).

З огляду на ці дискусійні моменти, отримані нами дані свідчать, що використаний класичний протокол тесту *von Frey* нерелевантний у випадку верифікації больового синдрому при ЛПП: **по-перше**, у щурів на моделі ОПП механічну алодинію виявляють не у всіх випадках [465]; **по-друге**, виявлення механічної алодинії на основі частоти відсапування досліджуваної кінцівки у випадку, коли її рухливість значно обмежена, утруднена (*протягом 3–13-го тижня ПФ ЗІК у досліджуваних тварин становив <1 бала за шкалою ВВВ*); **по-третє**, у випадку виконання ЛПП поблизу сегментів входження чутливих волокон від стопної ділянки ймовірність суттєвого ураження спінальних шляхів проведення екстероцептивної інформації суттєва (*п. 4.1*). Отже, у випадку ЛПП уточнення критерію позитивної відповіді тесту *von Frey* критично необхідне [465, 466].

Альтернативним клініко-експериментальним проявом тяжкого больового синдрому є явище аутофагії денервованої кінцівки (*'self mutilation', 'self-mutilation', 'self-harm'*). Частота цього феномену стосовно ЗКК при ОПП визначається у щурів на рівні 10 % [467], (22–42) % [467] та 40 % [469], у мавп — на рівні 69 % [467]. Дивним є заявлений авторами варіант латералізації цього явища: аутофагію виявляли переважно щодо ЗКК і лише у поодиноких випадках — стосовно ЗІК [467], хоча більшість волокон латерального та медіального спіноталамічних шляхів від ЗКК (*які перетинаються у сегментах, розташованих*

нижче рівня травми) повині перетинатися при моделюванні ОПП, отже сенситизовані спіноталамічні нейрони заднього рогу не можуть спричиняти характерний для хронічного больового синдрому патологічний вплив на таламічні ядра системи ноцицепції. Суперечливість такої ситуації виявляється у тому, що автори розглядають аутофагію як прояв дизестезії, проте за умови означеного цією ж дослідницькою групою рівноймовірного та рівноінтенсивного прояву дизестезії у ЗІК та ЗКК [467], вказана латералізація є парадоксальною. З певною ймовірністю аутофагія може бути наслідком не лише регіонарного больового синдрому, а й тривалого свербіжу (*'itch'*), глибокої гіпестезії чи дистрофії денервованої кінцівки з виразкуванням, що убумовлює суттєве викривлення харчової поведінки тварини у бік саркофагії. Однак навіть такий сценарій за умов ОПП виглядає реалістичним лише щодо ЗІК.

За нашими даними, явище аутофагії ЗІК присутнє у віддаленому періоді спінальної травми, фіксується як доконаний факт починаючи з 3-го місяця після ЛПП у ~15 % прооперованих тварин, частіше — зрілого віку (*група "ЛПП_Σ"*; дані щодо групи *"ЛПП"* наведено у розділі 5). У переважній більшості випадків аутофагії передують тривалий (починаючи з 4–5-го тижня) період глибоких дистрофічних змін, під час якого кінцівка — набрякла, шкіра — синюшна, інколи — з виразкуванням, наявна аутоампутація окремих фаланг. У функціональному відношенні у таких тварин виявляють глибокий парез ЗІК (<2 балів *BBB*), виражену спастичність, контрактури колінного та надп'яtkово-гомiлкового суглобів (4 бали за *Ashworth*). Протягом десятилітнього періоду вжитку моделі ЛПП жодного випадку аутофагії ЗКК ми не спостерігали. Це дозволяє припускати, що тяжка форма хронічного больового синдрому при ЛПП наявна не менш ніж у 15 % випадків, носить регіонарний, чітко латералізований характер.

Отже, практично у всіх тварин після ОПП виявляють сегментарну та полісегментарну дизрефлексію у вигляді потенціювання найпростіших рухових відповідей на ноцицептивні та звичайні екстероцептивні подразники. Таку дизрефлексію, однак, не слід утотожнювати з хронічним больовим синдромом. Найбільш надійний корелят останнього у випадку спінальної травми є, як і у

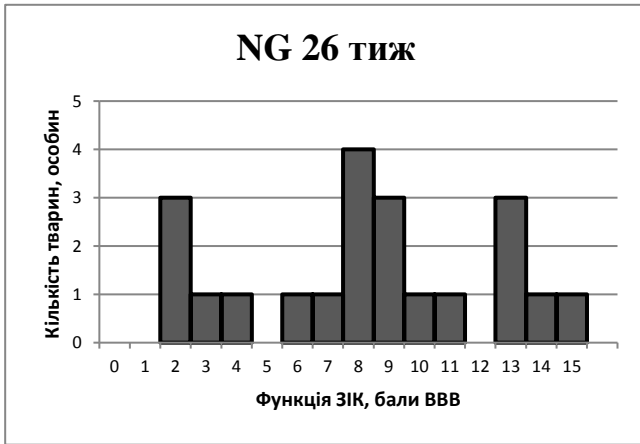
людини, аутологічна активність тварини, спрямована на ідентифікацію та усунення вогнища регіонарного болю. Ймовірно, при *легкому* та *середньої тяжкості* больовому синдромі це проявляється зміною поведінки тварини, підвищеною увагою до вогнища болю, однак апарат об'єктивної ідентифікації такого роду поведінкових девіацій не розроблений. **Тяжкий больовий синдром**, на нашу думку, можна ідентифікувати за наявністю аутофагічної поведінки чи доконаної аутофагії з передвісниками у вигляді дистрофічних змін кінцівки, наявними уже з середини 2-го місяця після ЛПП.

3.4. Спастичність за умов відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла у каналі хребта

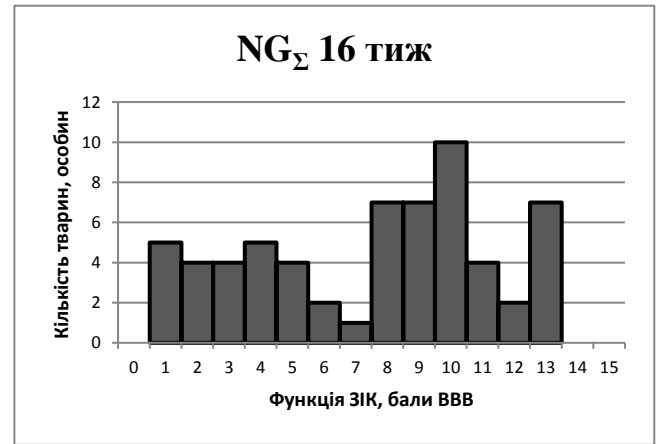
3.4.1. Розподіл значень ПФ ЗІК у групах "NG", "NG Σ " та "CORP_{ALIEN}".

Наявний досвід вивчення впливу імплантації NeuroGel™ на перебіг ХСМТ на моделі ЛПП [58] дозволяє оцінити репрезентативність групи "NG" на тлі групи "NG Σ "; обидві групи у цьому сегменті дослідження залучено для порівняльної оцінки динаміки ПФ та ПС ЗІК у групі "CORP_{ALIEN}".

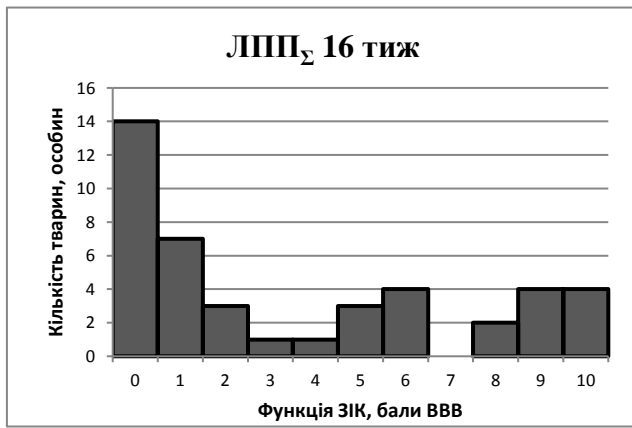
Розподіл значень ПФ ЗІК у групі "NG" (рис. 3.5 а) характеризується наявністю трьох інтервалів — 2–4 ($n=5$), 6–11 ($n=11$) та 13–15 ($n=5$) балів BBB, що відрізняється від описаного нами для аналогічного експериментального випадку раніше [51, с. 715]: за кількості тварин $n=37$ розподіл значень ПФ станом на 16-ий тиждень експерименту включав дві приблизно рівновеликі підгрупи ((1–6) балів та (8–13) балів BBB). Оскільки максимальний термін спостереження значної частини ($n=37$) тварин групи "NG Σ " обмежений 16-ма тижнями [51, с. 706], порівняння розподілів груп "NG" та "NG Σ " проводили на цьому терміні спостереження (рис. 3.5 б, в).



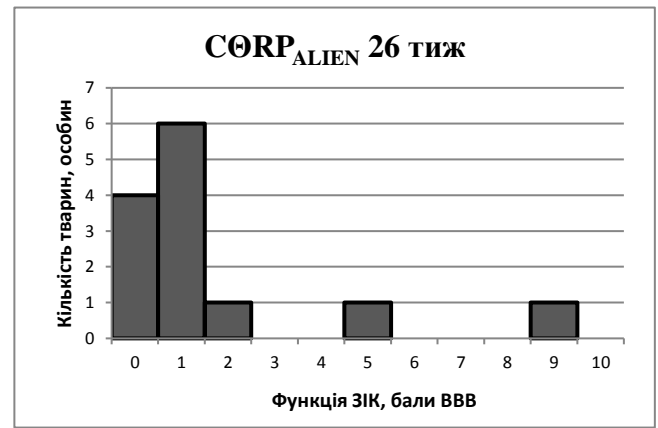
а



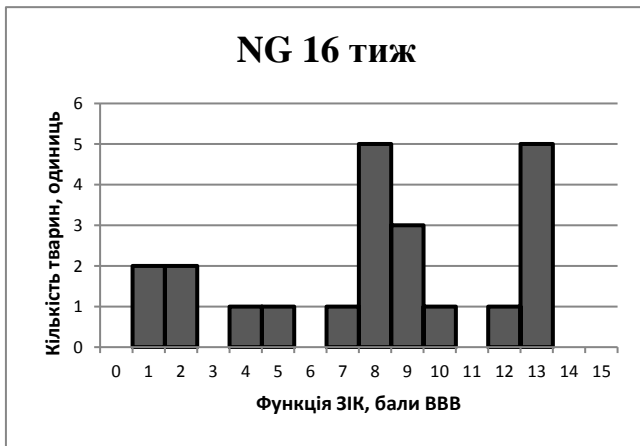
б



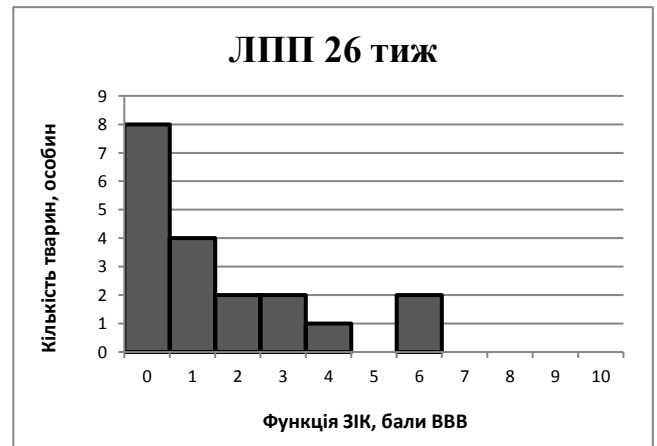
в



г



д



е

Рисунок 3.5 — Розподіл ПФ ЗІК у групах "NG" (а, в), "NGΣ" (б), "ЛПШ" (г), "ЛПШΣ" (д) та "CORP ALIEN" (е) на 16-ий (б, в) та 26-ий (а, г, е) тижень спостереження (стандартизовані часові терміни). Примітка: у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

У групі "NG Σ " наявні ознаки виокремлення третьої підгрупи ((12–13) балів BBB) за рахунок найбільш результативних тварин групи "NG". Це дає підстави вважати групу "NG" відносно репрезентативною стосовно відображення особливостей впливу імплантації фрагменту NeuroGel™ на перебіг регенераційного процесу при ЛПП.

Розподіл значень ПФ ЗІК у групах "ЛПП" (на 16-ий та 24-ий тижні; рис. 3.5 з) та "ЛПП Σ " (16-ий тиждень, рис. 3.5 д) на інтервалі значень ПФ (1–6) балів BBB аналогічний описаному [51, с. 715] для частини ($n=24$) тварин групи "ЛПП Σ "; у групі "ЛПП", на відміну від "ЛПП Σ ", відсутня маніфестація ПФ ЗІК на рівні (8–10) балів BBB. Аналогію у розподілі ПФ ЗІК (наявність трьох інтервалів) за умови ізольованого ЛПП та ЛПП у поєднанні з імплантацією NeuroGel™ раніше не спостерігали [51, с. 715], лише суттєве збільшення обох інтегральних груп ("ЛПП Σ " та "NG Σ ") дозволило виявити цей факт. Це, тим не менше, не суперечить очевидном висновку щодо суттєвої деформації розподілу ПФ ЗІК за умови імплантації NeuroGel™.

Розподіл значень ПФ ЗІК у групі "CORP_{ALIEN}" на 26-му тижні спостереження (рис. 3.5 е) нагадує характерний для групи "ЛПП Σ " (рис. 3.5 в), передусім, наявністю тварини зі значеннями ПФ ЗІК на рівні 9-ти балів BBB. Розподіл ПФ ЗІК на інтервалі (0–2) бала — аналогічний групам "ЛПП" та "ЛПП Σ " (рис. 3.5 в, е), на інтервалі 3–5 балів — ближчий до групи "ЛПП Σ " (рис. 3.5 в).

Розподіл значень ПФ ЗІК у групі "CORP_{ALIEN}" відрізняється від такого у групі "NG" кількісно (рис. 3.5 а, з), їх схожість, ймовірно, пов'язана із різницею величини груп, свідчить про певний патофізіологічний паралелізм впливу обох варіантів гідрогелю на перебіг ЛПП.

3.4.2. Динаміка регенераційного процесу у групах "NG", "NG Σ " та "CORP_{ALIEN}".

Перебіг травми за умов ЛПП та імплантації стороннього тіла відмінний від описаних вище варіантів (рис. 3.6, табл. А.11, А.12): середнє по групі

"CORP_{ALIEN}" значення ПФ ЗІК протягом 2–7-го тижня найменше серед усіх експериментальних груп. Протягом 2-го тижня відмічали недостовірне ($p=0,18$) зменшення ПФ ЗІК з $(1,7\pm 0,9)$ до $(1,2\pm 0,9)$ бала ВВВ; впродовж наступних 6-ти тижнів значення ПФ ЗІК складало $(1,3\pm 0,9)$ бала ВВВ. У період з 12-го до 16-го тижня відмічали статистично значуще ($p=0,043$, $p=0,036$) збільшення ПФ ЗІК до $(2,5\pm 0,8)$ бала, згодом — зменшення до $(2,1\pm 0,9)$ бала ВВВ бала (26-ий тиждень; на 24-му тижні значущу різницю відмічали стосовно 2-го тижня, впродовж 12–22-го тижня — стосовно 2–8-го). Протягом усього періоду спостереження статистично значущу різницю ПФ ЗІК між групами "CORP_{ALIEN}" та "ЛПП" не виявляли, найнижче значення коефіцієнту достовірності p реєстрували на 4-му тижні спостереження ($p=0,1347$), що відповідало одному з максимумів різниці значень ПФ ЗІК між групами ($0,26$ бала ВВВ).

Динаміка ПФ ЗІК групи "NG" (рис. 3.6, табл. А.13, А.14) відрізнялася від виявленої раніше [51, с. 719], характеризувалася статистично значущою двофазністю (1–5-ий тиждень, 5–26-ий тиждень), привносила аналогічну особливість у групу "NG_Σ". На відміну від групи "NG", у групі "NG_Σ" між обома фазами (протягом 4–5-го тиж спостереження) відмічали не зниження (з $(7,5\pm 0,6)$ до $(7,1\pm 0,7)$ бала ВВВ), а стабілізацію ПФ ЗІК на рівні $(6,5\pm 0,5)$ бала ВВВ. Результативність регенераційного процесу у групі "NG" недостовірно перевищувала виявлену раніше [51, с. 719]: ПФ ЗІК станом на 16-ий тиждень становив $(8,4\pm 0,9)$ у порівнянні з $(7,2\pm 0,8)$ [51, с. 719] та $(7,6\pm 0,5)$ бала ВВВ (група "NG_Σ"). Протягом усього періоду спостереження достовірну різницю значень ПФ ЗІК між групами "NG" та "NG_Σ" не виявляли, мінімальні значення коефіцієнту достовірності p реєстрували протягом 2–3-го тижня ($p=0,175$ та $p=0,11$, відповідно, табл. А.15). При порівнянні значень ПФ ЗІК груп "NG" та "NG_Σ" зі значеннями груп "ЛПП", "ЛПП_Σ" та "CORP_{ALIEN}" виявляли статистично значущу різницю (за виключенням 1-го тижня для групи "NG" та для пари "NG_Σ"— "CORP_{ALIEN}"). Різниця ПФ ЗІК між групами "NG" та "CORP_{ALIEN}" протягом 3–26-го тижня складала ~6 балів ВВВ (станом на 26-ий тиждень — $(8,4\pm 0,9)$ проти $(2,1\pm 0,9)$ бала ВВВ).

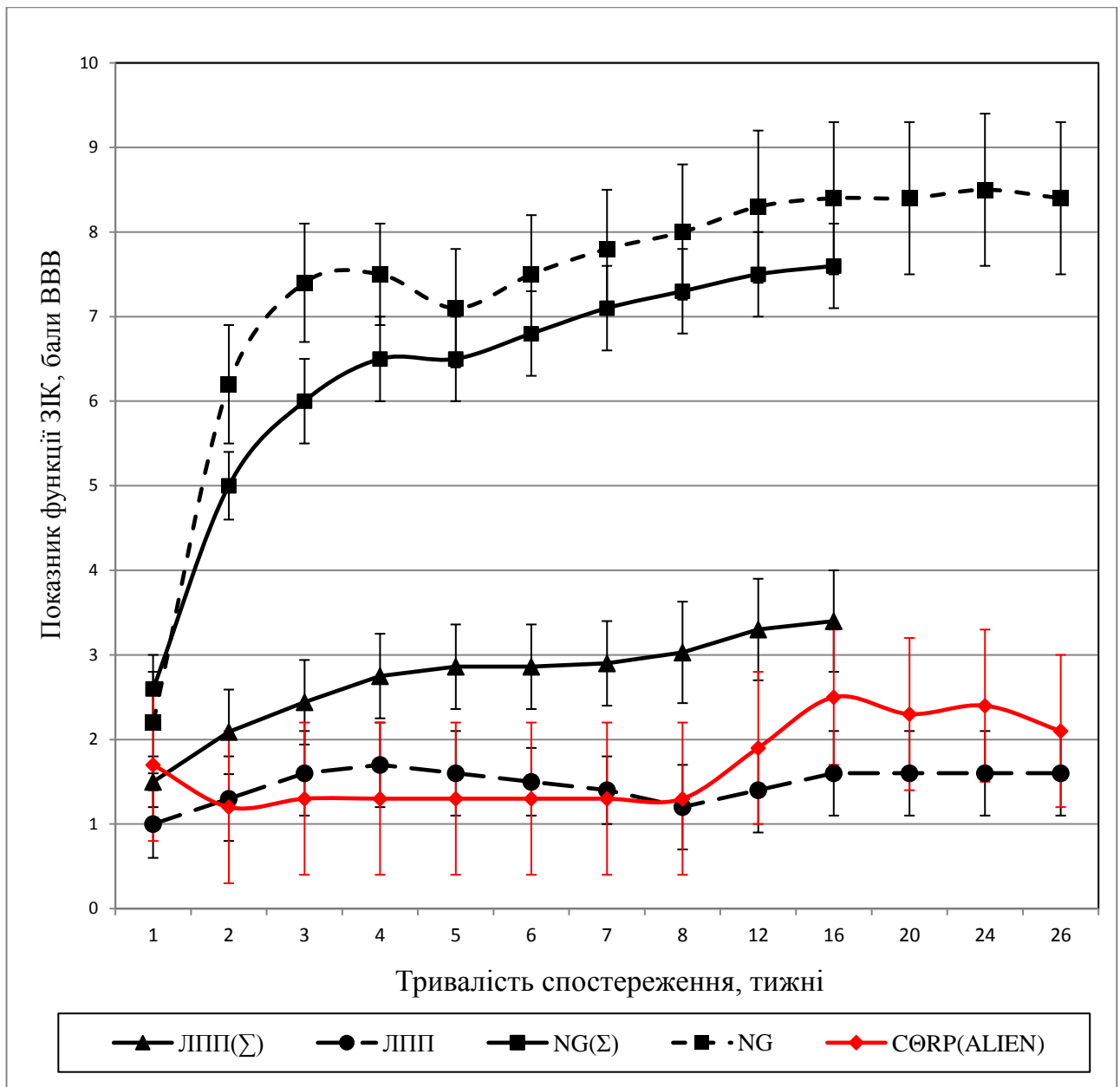


Рисунок 3.6 — Динаміка ПФ ЗІК у зазначених експериментальних групах згідно із стандартизованою часовою шкалою. Примітка: дані щодо значущості різниці значень ПФ ЗІК між групами на кожному з термінів спостереження наведено у тексті

Отже, за ідентичності первинної хімічної структури обох імплантів їх вплив на регенераційний процес відмінний.

Протягом 6–8-го тижня недостовірна різниця між значеннями ПФ ЗІК груп "CORP_{ALIEN}" та "ЛПП_Σ" максимальна (рис. 3.6, табл. А.15), коефіцієнт p набуває найнижчих значень ($p=0,0551$, $p=0,0586$). В аналогічному часовому інтервалі

значущість різниці ПФ ЗІК між групами "ЛПП" та "ЛПП Σ " нижча: $p=0,3021$ (6-ий тиждень), $p=0,2604$ (7-ий тиждень), $p=0,886$ (8-ий тиждень).

Протягом 8–24-го тижня регенераційний процес у групі "C Θ RP_{ALIEN}" суттєво інтенсифікується, що відображається зменшенням значення коефіцієнту p до $p=0,1986$ на 16-му тижні при порівнянні ПФ ЗІК груп "C Θ RP_{ALIEN}" та "ЛПП", та максимумом p ($p=0,9217$) при порівнянні ПФ ЗІК груп "C Θ RP_{ALIEN}" та "ЛПП Σ " (табл. А.15). Це вказує на різку зміну регенераційного процесу у тварин групи "C Θ RP_{ALIEN}" починаючи з 8-го тижня спостереження, що можна пов'язати зі зменшенням об'єму та збільшенням площі контакту стороннього тіла з тканиною спинного мозку (видовження стороннього тіла; п. 3.5), відтак — зменшення тиску на тканину спинного мозку протягом 3–4-го місяця після імплантації. Починаючи з цього ж терміну відмічали неухильне зменшення ПС ЗІК (п. 3.3.3).

3.4.3. Спастичність у тварин групи "C Θ RP_{ALIEN}".

Аналіз розподілу значень ПС ЗІК у експериментальних групах на 26-му тижні спостереження (рис. 3.7) свідчить про певний паралелізм маніфестації феномену спастичності у групах "C Θ RP_{ALIEN}" та "ЛПП". Протягом 8–26-го тижня розподіл ПС ЗІК у групі "ЛПП" однотипний, у групах "C Θ RP_{ALIEN}" та "NG" — суттєво змінюється. Станом на 8-ий тиждень характер розподілу у групах "C Θ RP_{ALIEN}" та "NG" протилежний, у групі "C Θ RP_{ALIEN}" — маргіналізований у бік максимальних значень ПС ЗІК; протягом 9–26-го тижня відбувається зменшення значень ПС ЗІК у групі "C Θ RP_{ALIEN}" і збільшення у групі "NG". Зближення характеру розподілу у групах "C Θ RP_{ALIEN}" та "ЛПП" протягом 9–26-го тижня свідчить про реалізацію на цьому проміжку механізмів, характерних для групи "ЛПП" протягом 1–8-го тижня. У групах "ЛПП" та "C Θ RP_{ALIEN}" розподіл ПС ЗІК на 26-му тижні не відповідає нормальному; нормалізація розподілу у групі "NG" до 26-го тижня супроводжується поглибленням синдрому спастичності.

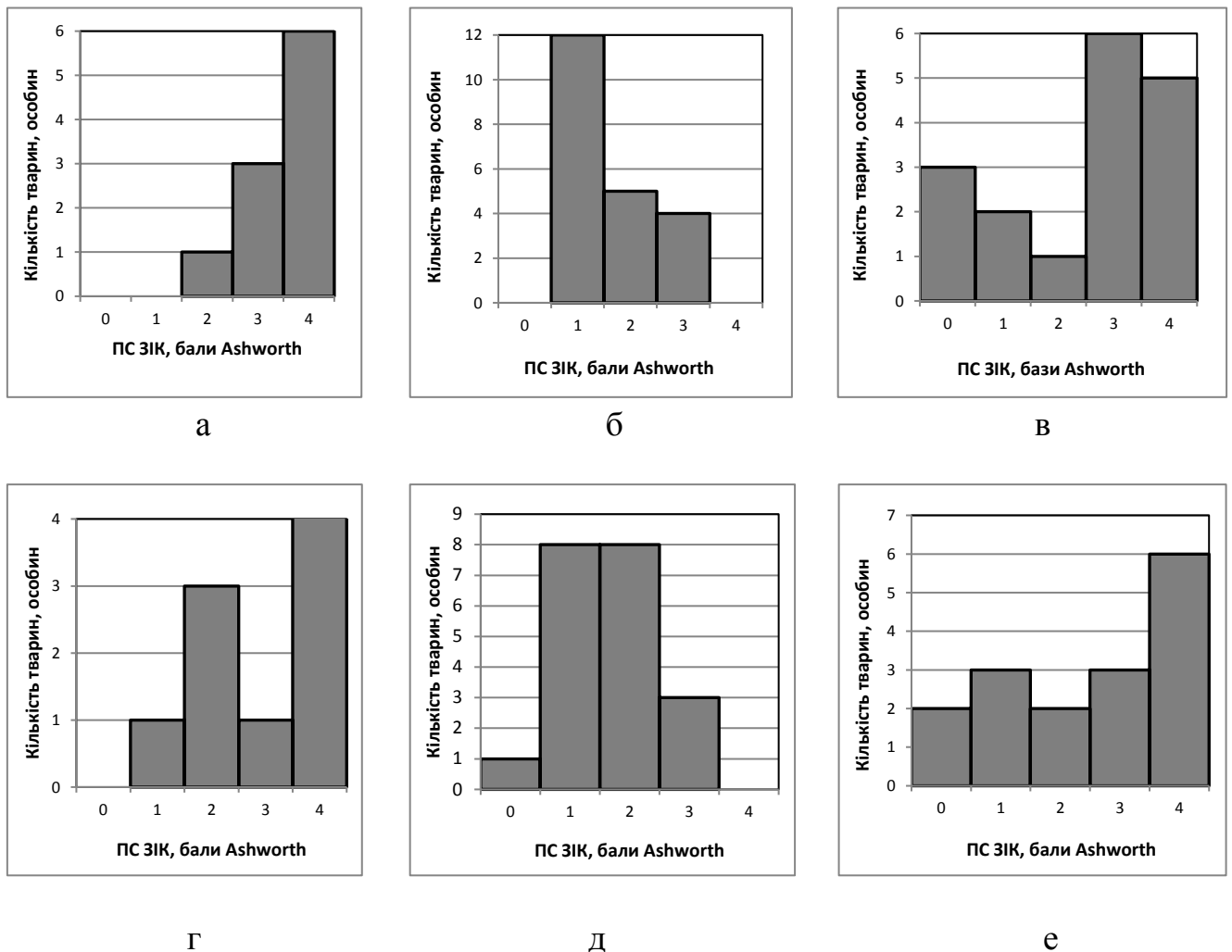


Рисунок 3.7 — Розподіл значень ПФ ЗІК у групах "CORPALIEN" (а, г), "NG" (б, д) та "ЛПІІ" (в, е) на 8-му (а–в) та 26-му (г–е) тижні спостереження (стандартизована часова шкала). Примітка: у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

Динаміка середніх значень ПФ ЗІК груп "NG" та "ЛПІІ" демонструє кількісні відмінності, групи "CORPALIEN" — якісні (рис. 3.8, табл. А.16–А.20). На 7-му добу спостереження ПФ ЗІК у групі достовірно ($p \rightarrow 0$) перевищував аналогічний показник груп "NG" та "ЛПІІ" ($(2,3 \pm 0,1)$ проти $(0,5 \pm 0,1)$ та $(0,1 \pm 0,1)$ бала Ashworth відповідно, різниця між ПФ ЗІК груп "NG" та "ЛПІІ" достовірна — $p=0,008$). У подальшому динаміка ПФ ЗІК у групах "NG" та "ЛПІІ" співпадала; виявляли інтенсивний, статистично значущий в обох групах приріст протягом 1-го місяця (більш виражений у групі "ЛПІІ"), достовірне сповільнення ("ЛПІІ" —

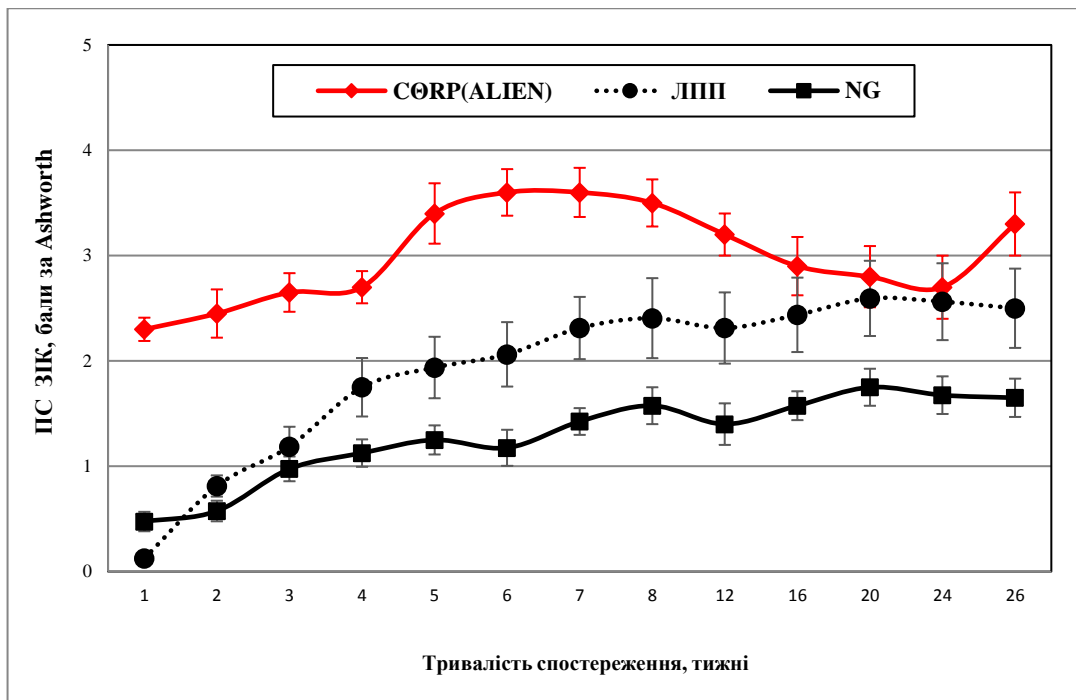


Рисунок 3.8 — Динаміка ПС ЗІК у групах "CORP_{ALIEN}" (а, г), "NG" (б, д) та "ЛПП" (в, е) впродовж загального періоду спостереження (згідно із стандартизованою часовою шкалою)

протягом 4–6-го тижня, "NG" — протягом 3–4-го тижня), у групі "NG" — стабілізацію (4–6-ий тиждень), у подальшому — другу фазу значущого приросту (6–8-ий тиждень) та стабілізацію (8–16-ий тиждень), третю фазу достовірного приросту (16–20-ий тиждень) та прикінцеву стабілізацію (20–26-ий тиждень).

Статистично значущу ($p < 0,05$) різницю ПС ЗІК груп "ЛПП" та "NG" відмічали протягом 5–7-го та 12–24-го тижня (табл. А.21). Станом на 26-ий тиждень спостереження показник складав ($2,5 \pm 0,4$) ("ЛПП") та ($1,7 \pm 0,2$) ("NG") бала за шкалою Ashworth, достовірно відрізняючись лише від значень 1–4-го тижня ("ЛПП") та 1–6-го тижня ("NG"), що вказує на відсутність збільшення ПС ЗІК у масштабі всього експерименту після 4-го ("ЛПП") та 5-го ("NG") тижня, попри значущі його коливання на невеликих часових проміжках.

У групі "CORP_{ALIEN}" протягом перших 3-ох тижнів спостерігали недостовірне збільшення ПС ЗІК (табл. А.17, А.19), значення показника наприкінці 1-го місяця значущо відрізнялося від значення на 7-му добу ($(2,7 \pm 0,2)$)

бала проти $(2,3 \pm 0,1)$ бала, відповідно; $p=0,05$). Різке статистично значуще збільшення ПС ЗІК реєстрували протягом 4–5-го тижня; станом на 6–7-ий тиждень відмічали абсолютний максимум серед усіх груп впродовж усього експерименту — $(3,6 \pm 0,2)$ бала Ashworth. Протягом 5–8-го тижня спостерігали достовірну стабілізацію, з 8-го тижня — зменшення ПС ЗІК (статистично значуще починаючи з 12-го тижня); протягом 16–24-го тижня значущу різницю значень ПС ЗІК з рівнем 1-го місяця не виявляли. Протягом 3–6-го місяців експерименту (8–24-ий тиждень) значуща різниця значень ПС ЗІК груп "C Θ R ρ ALIEN" та "ЛПП" відсутня, для груп "C Θ R ρ ALIEN" і "NG" — наявна впродовж усього експерименту. Станом на 24-ий тиждень ПС ЗІК у групі "C Θ R ρ ALIEN" склав $(2,7 \pm 0,3)$ бала Ashworth, наприкінці експерименту — проявив дискретну часову варіативність ($(3,3 \pm 0,3)$ бала, 26-ий тиждень).

Відмінності середньої величини Н/М-індексу між групами "C Θ R ρ ALIEN", "ЛПП" та "NG" станом на 26-ий тиждень спостереження в загальних рисах відповідають характерним для ПС ЗІК (табл. А.22–А.28): статистично значущу ($p < 0,05$) різницю Н/М-індексу відмічали для ЗІК та ЗКК тварин усіх груп у порівнянні з показником задніх кінцівок групи інтактних тварин (табл. 2.1, група б). Максимальне значення Н/М-індексу м'язів ЗІК станом на 26-ий тиждень (рис. 3.9) виявляли для групи "C Θ R ρ ALIEN" ($(76,5 \pm 14,0)$ % проти $(75,7 \pm 7,9)$ % групи "NG" і $(74,1 \pm 12,9)$ % групи "ЛПП"), м'язів ЗКК — у групі "ЛПП" ($(85,1 \pm 18,9)$ % проти $(69,4 \pm 10,2)$ % групи "C Θ R ρ ALIEN" та $(68,7 \pm 7,7)$ % групи "NG").

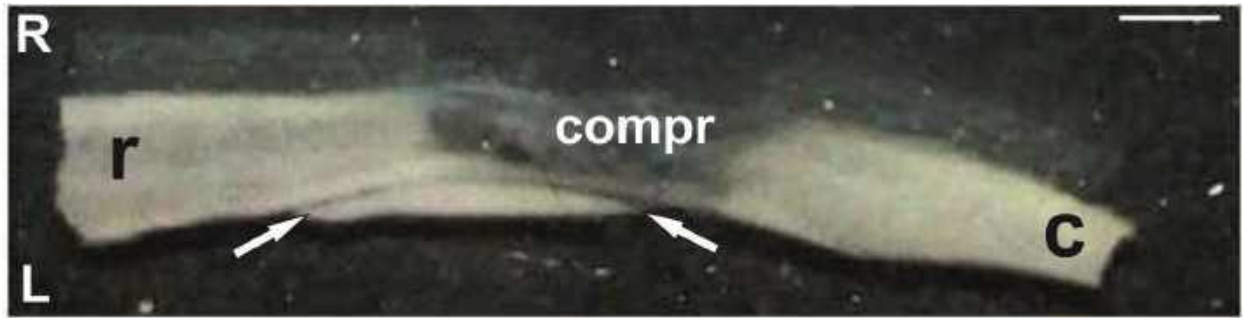
Різниця середніх значень Н/М-індексу для ЗІК та ЗКК тварин кожної групи (на користь ЗІК — у групах "NG" та "C Θ R ρ ALIEN"; на користь ЗКК — у групі "ЛПП") на вказаному терміні недостовірна, що свідчить про поширеність змін електричної активності нейрональних мереж на протилежну половину спинного мозку. Мінімальне значення індексу p при порівнянні амплітуди Н- та М-відповіді ЗІК та ЗКК виявлено для амплітуди Н-відповіді у групі "NG" ($p=0,076$). Статистично значуща різниця між значеннями амплітуд Н-відповіді та М-відповіді виявлена для групи інтактних тварин ($p=0,001$), груп "C Θ R ρ ALIEN" (ЗКК, $p=0,046$) та "NG" (ЗІК, ЗКК, $p < 0,03$).

Достовірну різницю зі значеннями показників інтактних тварин демонстрували не лише величина Н/М-індексу та амплітуда Н-відповіді для ЗІК та ЗКК тварин усіх експериментальних груп, а й величина амплітуди М-відповіді (для груп "NG" і "CORP_{ALIEN}" — ЗІК, для групи "NG" — ЗКК). Це може свідчити про наявність компенсаторної перебудови еферентної ланки рухової інервації ЗІК та ЗКК, післятравматичне звуження джерела інервації м'яза навколо функціонуючих у цих умовах мотонейронів та синхронізацію електричних процесів (п. 3.2).

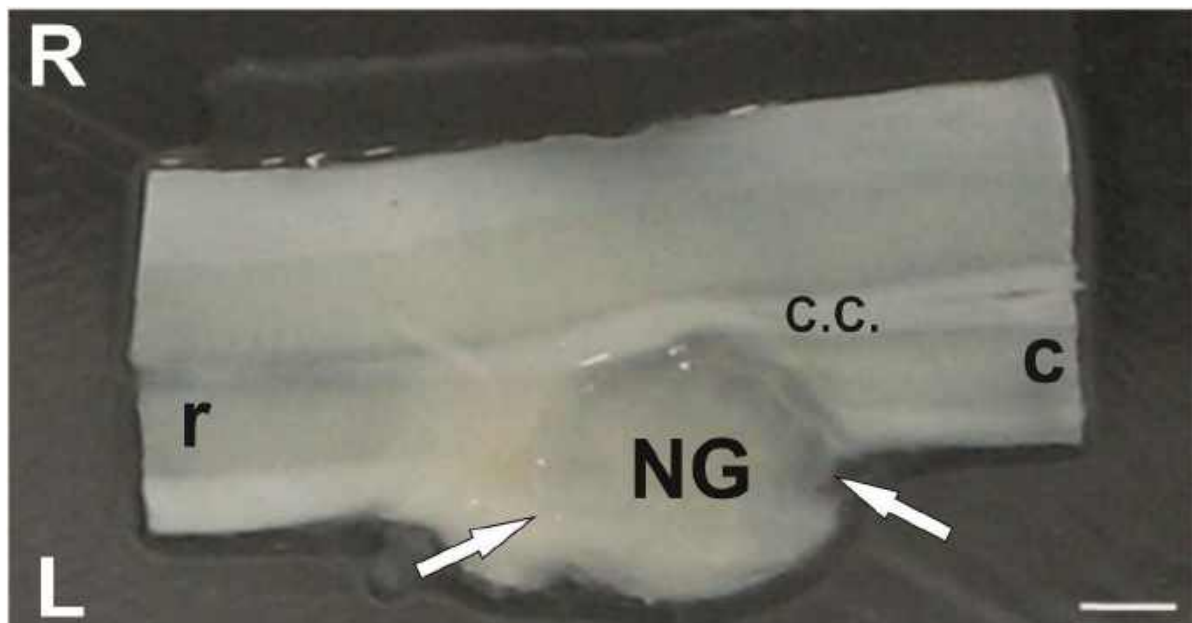
Протягом періоду експерименту було зафіксовано 2 (12,5 %) випадки аутофагії стопної ділянки ЗІК у тварин групи "ЛПП", жодного випадку аутофагії у групах "CORP_{ALIEN}" та "NG" зареєстровано не було. Це свідчить про неоднотипність впливу використаного варіанту стороннього тіла на різні складові патогенезу спінальної травми: попри суттєве потенціювання синдрому спастичності, пригнічення відновного процесу, мезопористий гідрогель не впливає на ймовірність розвитку важкого хронічного больового синдрому.

3.5. Патоморфологічні особливості перебігу спінальної травми за персистенції стороннього тіла

Патоморфологічна картина в зоні імплантації стороннього тіла суттєво відрізняється від описаної раніше для імплантації NeuroGel™ [51, с. 733–734]. Станом на 26-ий тиждень експерименту зона імплантації більше нагадує зону травми у тварин групи "ЛПП"; відмічається деформація, зміна макроскопічної структури та значне зменшення локального об'єму спинного мозку, стоншення білої речовини (рис. 3.10). Стороннє тіло у межах цільного фіксованого препарату спинного мозку на вказаному терміні спостереження, на відміну від імплантованого фрагменту макропористого гідрогеля NG, не просвічується при діюфаноскопії, формує єдиний конгломерат з оболонками спинного мозку, міцно асоційоване з його тканиною.



а



б

Рисунок 3.10 — Поздовжній зріз фіксованого спинного мозку у випадку імплантації стороннього тіла (а) та фрагменту макропористого гідрогелю (NG, б) на 26-му тижні спостереження. Імплантанти вказано стрілками. Умовні позначення: **c** — каудальний кінець, **r** — ростральний кінець; **c.c.** — центральний канал спинного мозку; **compr** — компримована ділянка спинного мозку; **NG** — імплантований фрагмент макропористого гідрогелю; **R** — праворуч, **L** — ліворуч. Зб. $\times 8$. Ціна масштабного відрізка — 1 мм (а), 2,5 мм (б)

На оглядових зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином, вказані особливості більш виразні (рис. 3.11): на відміну об'ємного розташування інтегрованого у тканину фрагменту макропористого гідрогелю NG, об'єм стороннього тіла

редуковані, імплантат слабо асоційований з потужною мономорфною фіброзною капсулою, містить невелику кількість сполучної тканини. Рубцева тканина навколо імплантанту нагадує описану нами на аналогічних термінах для ізолюваного ЛПП [51, *рис. 10.27*], ізоморфна, щільно структурована, містить переважно волоконний компонент. На прицільних світлооптичних мікрофотограмах (*рис. 3.12*) залишковий фрагмент стороннього тіла слабо асоційований зі щільною сполучнотканинною капсулою, округлі елементи речовини гідрогелю поступаються розмірами аналогічним елементам матриксу NG, характерна мінімальна інфільтрація клітинним компонентом, висока щільність розташування речовини гідрогелю.

При електронно-мікроскопічному дослідженні спинного мозку тварин групи "CORP_{ALIEN}" товща гідрогелю представлена численними щільно розташованими фрагментами, без ознак проростання новоутворених нервових волокон і клітин сполучної тканини. Іпсилатерально нижче зони імплантації наявні "темні" деструктивно-змінені мотонейрони з підвищеною щільністю дифузного ядерного та цитоплазматичного вмісту, з ексцентрично розташованим ядрцем, численними цитоплазматичними вакуолями, передусім, мітохондріального походження, зниженою кількістю вільних рибосом та полісом, значним збільшенням кількості лізосом. Елементи нейропілю — набряклі, дендрити — з просвітленою плазмою, зниженням вмісту та локальною вакуолізацією структурних компонентів. Синаптичний апарат представлений численними набухлими аксо-дендритними синапсами з електронно-прозорою плазмою, дещо вкороченою осміювальною активною зоною, нечисленними, інколи аглютинованими синаптичними везикулами, набубнявілими мітохондріями з локально зруйнованими кристами. Такого роду зміни пресинаптичного апарату можуть характерні для тканинної гіпоксії та порушення метаболізму катехоламінів [470].

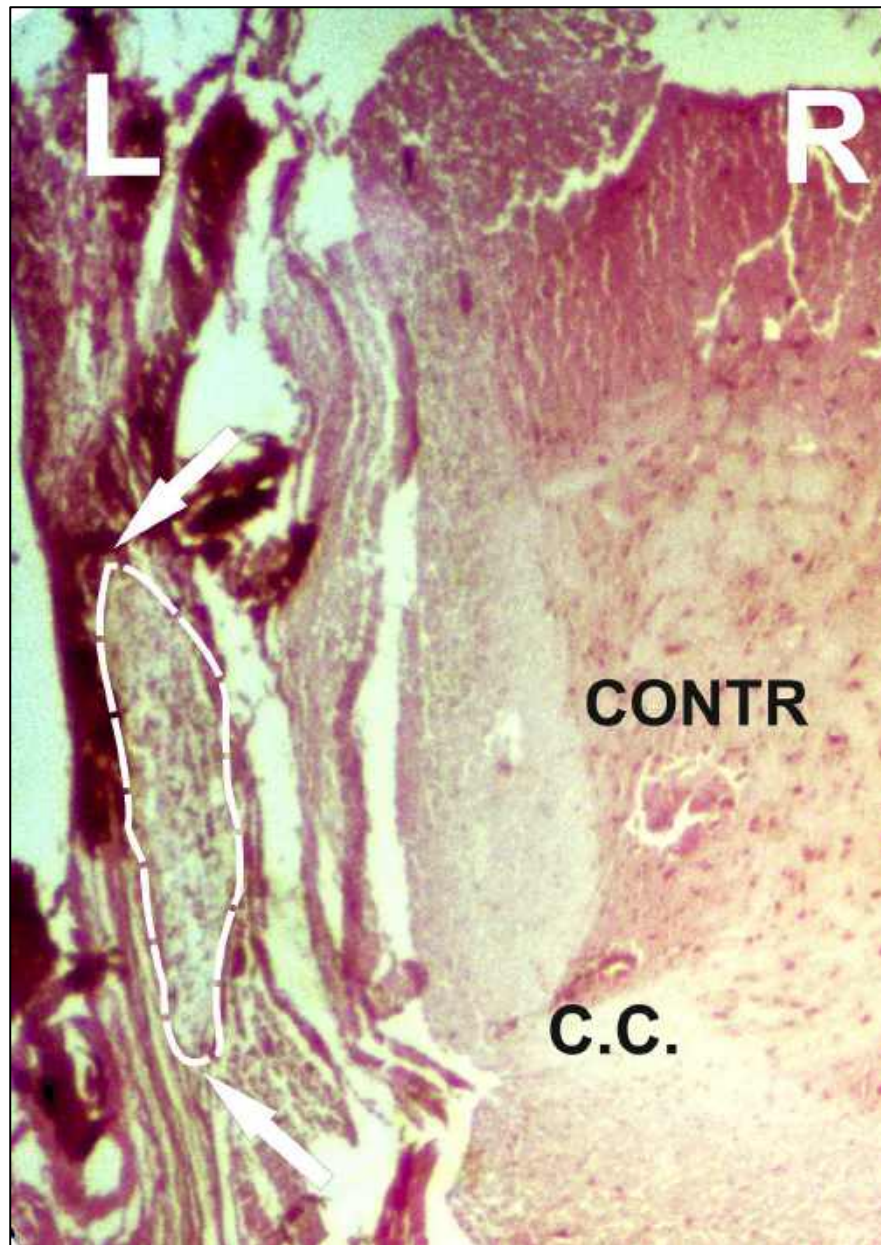
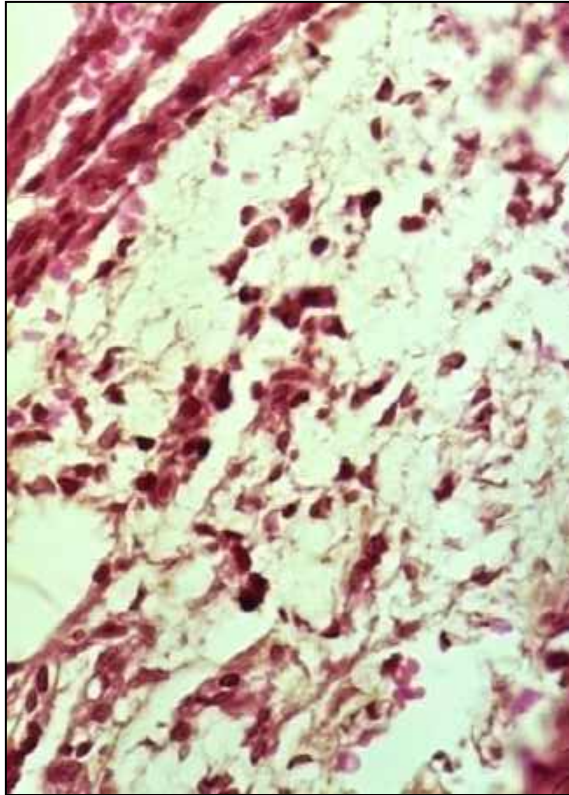
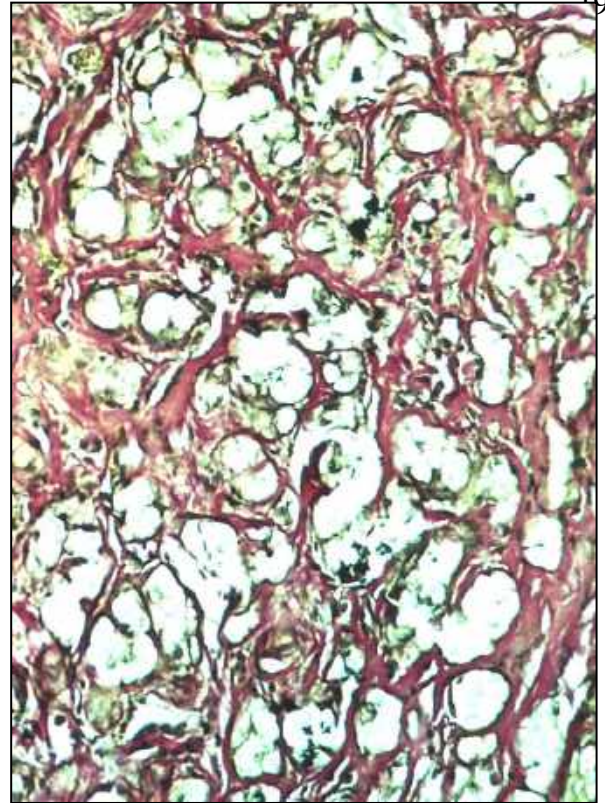


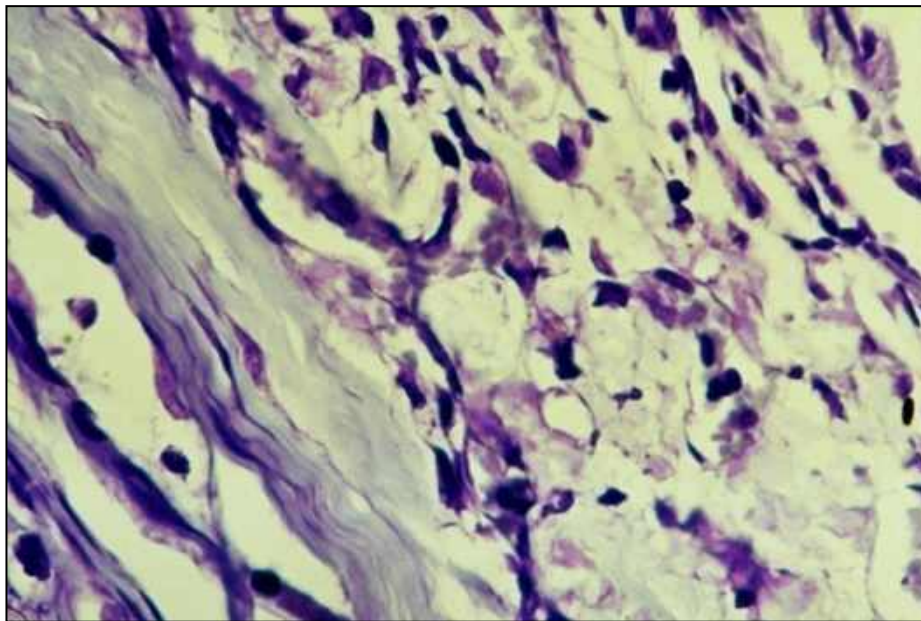
Рисунок 3.11 — Оглядовий поперечний гістологічний зріз спинного мозку на рівні імплантації стороннього тіла на 26-му тижні спостереження. Умовні позначення: **L** — ліворуч, **R** — праворуч, **contr** — контралатеральна частина спинного мозку, **с.с.** — центральний канал. Залишковий фрагмент стороннього тіла окреслено пунктиром, зазначено стрілками. Збарвлення гематоксилін-еозином, зб. $\times 20$



а



б



в

Рисунок 3.12 — Структура стороннього тіла (**а, в**) у порівнянні зі структурою макропористого гідрогеля (**б**; наведено за [51] зі змінами) на близьких термінах спостереження (26-ий та 32-ий тиждень, відповідно). Забарвлення гематоксилін-еозином (а, б) та тіоніном за Ніслем (в); зб. $\times 400$ (а), 200 (б), $\times 800$ (в)

Ультраструктурно біла речовина іпсилатеральної частини спинного мозку нижче ураження містить гіпертрофовані олігодендроцити без ознак патології; для оточуючих олігодендроцитів мієлінізованих аксонів на тлі поширеного міжламелярного набряку характерне ураження або втрата елементів цитоскелету, просвітлення плазми, набубнявіння, інколи — тотальна вакуолізація мітохондрій, руйнування їхніх внутрішніх мембран.

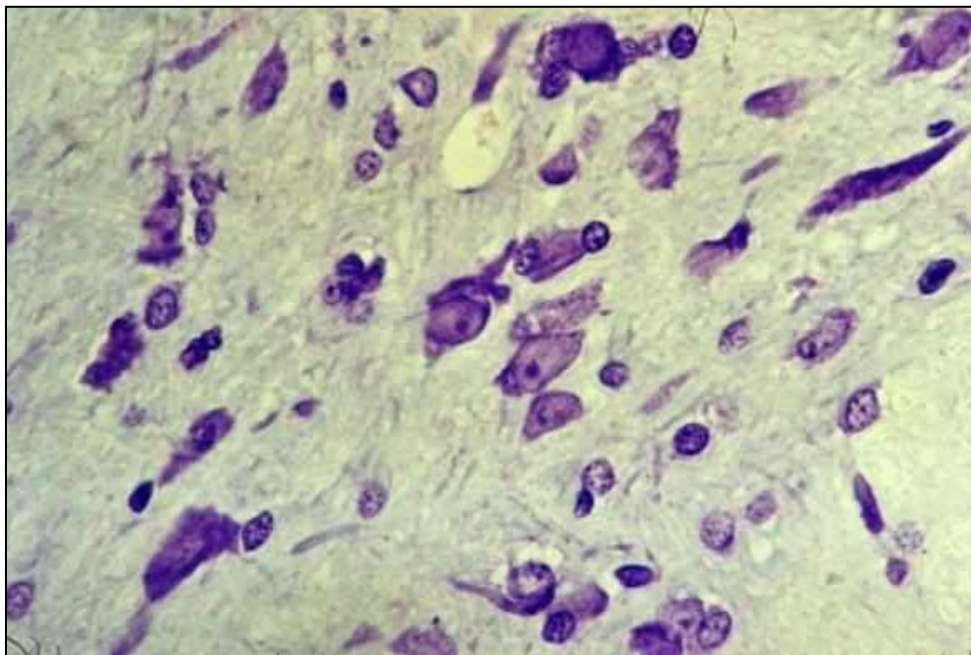
Нейрони протилежної частини спинного мозку на рівні імплантації стороннього тіла станом на 26-ий тиждень не виявляли світлооптичних ознак дегенерації чи вираженої дисфункції (рис. 3.13, 3.14). На ультраструктурному рівні у сірій речовині спинного мозку відмічали ознаки дистрофії: наявність реактивно та деструктивно змінених мотонейронів з ядром та цитоплазмою підвищеної осміофільності, набубнявілими мітохондріями з частковою втратою крист, зменшенням кількості вільних рибосом та полісом. Деструктивні зміни нейропілю та елементів білої речовини спинного мозку — виражені помірно, носили компенсаторний характер.

Висновки до розділу 3

1. Незважаючи на низку негативних моментів, притаманних у тій чи іншій мірі для будь-якої експериментальної моделі, використаний у дослідженні варіант ЛПП володіє рядом позитивних сторін — простота виконання, задовільна відтворюваність, відносно низька летальність на тлі отримання глибокого дефіциту функції ЗІК, можливість застосування для апробації засобів тканинної інженерії та вивчення синдрому посттравматичної спастичності і важкого больового синдрому.
2. Основними недоліками моделі є відсутність прямої відповідності реальним клінічним умовам, неможливість повної ізоляції каудальної частини спинного мозку від супраспінальних впливів.

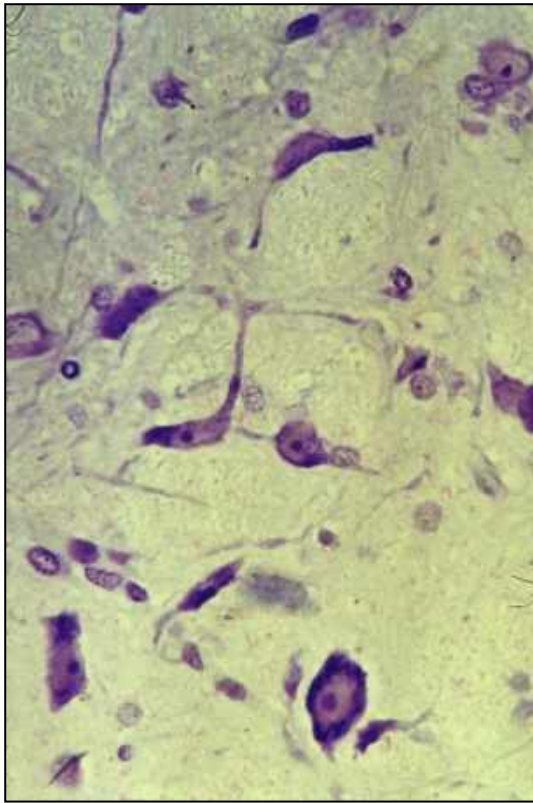


а

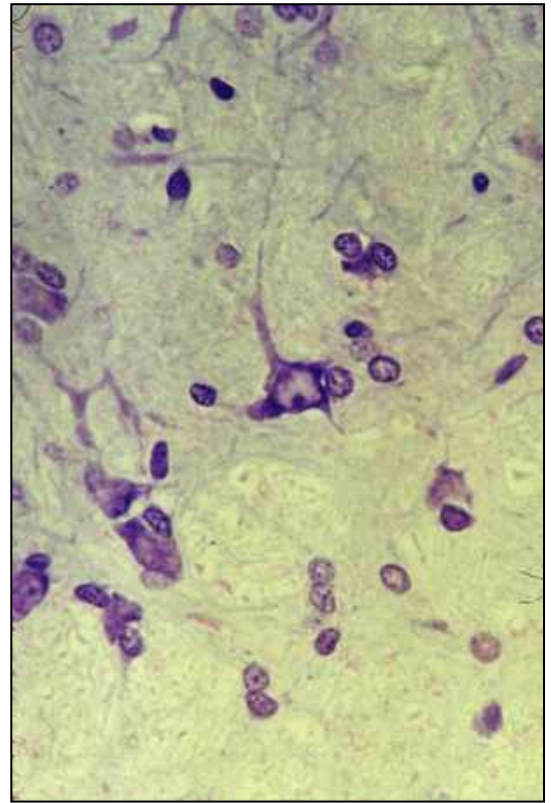


б

Рисунок 3.13 — Мотонейрон (*а*) та нейрони заднього рогу сірої речовини (*б*) контрлатеральної частини спинного мозку поблизу імпантованого стороннього тіла на 26-му тижні спостереження. Забарвлення тіоніном за Ніслем, зб. $\times 800$ (*а*), $\times 400$ (*б*)



а



б



в

Рисунок 3.14 а, б, в — Нейрони поверхневих шарів заднього рогу
контралатеральної частини спинного мозку на 26-му тижні спостереження.
Забарвлення тіоніном за Ніслем, зб. $\times 800$

3. Перебіг ЛПП у тварин молодого віку характеризується найбільшою результативністю відновного процесу, помірною виразністю синдрому спастичності.
4. Зважаючи на значну обмеженість рухової активності паретичної кінцівки, зниження чутливості, важливим засобом верифікації важкого больового синдрому на моделі ЛПП є реєстрація аутофагічної поведінки чи доконаної аутофагії.
5. Апробована модель відкритої проникної ХСМТ з тривалою персистенцією стороннього тіла у каналі хребта задовільно відтворює умови вказаного варіанту спінальної травми, дозволяє вивчити вплив фактору механічного стиснення спинного мозку завдяки поступовому нівелюванню компресуючої дії повільно деградуючого стороннього тіла.
6. Персистенція стороннього тіла суттєво погіршує перебіг спінальної травми, обмежує регенеративну активність спинного мозку, поглиблює синдром післятравматичної спастичності, однак не впливає на розвиток важкого хронічного больового синдрому.
7. Відновлення регенераційного процесу, значуще збільшення ПФ ЗІК та зменшення ПС ЗІК у віддаленому періоді внаслідок зменшенням об'єму та зміни геометрії стороннього тіла демонструє, що усунення компресії спинного мозку є необхідним і позитивним моментом лікувальної тактики у будь-якому періоді спінальної травми.
8. Враховуючи внутрішньогрупову однорідність та вкрай низькі значення ПФ ЗІК у випадку імплантації стороннього тіла, модель може бути використана для більш результативного відтворення синдрому спастичності, що сприятиме зменшенню витратності досліджень, збільшенню достовірності отриманих результатів.
9. Зміни активності сегментарного апарату регуляції рухової активності в межах реалізації Н-рефлексу при формуванні синдрому посттравматичної спастичності на моделі ЛПП торкаються обох контрлатеральних часток спинного мозку, статистично значуща різниця досліджуваних ЕНМГ-показників між

експериментальними групами відсутня, наявна при зрівнянні з інтактними тваринами.

10. Зміни електричної активності у бік збільшення характерні не лише для спінальної ланки рухової системи, а й для периферичного її відділу — нервово-м'язового апарату, що достовірно встановлено для випадку імплантації стороннього тіла та фрагменту макропористого гідрогеля NG.

11. Морфологічні ознаки вітальності та задовільної функціональної активності нейронів контрлатеральної частини спинного мозку доводять її залучення до функціональної регенерації на тлі ХСМТ.

РОЗДІЛ 4

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ СПАСТИЧНОСТІ ТА СУПРАСПІНАЛЬНОЇ ГІПОТОНІЇ МОЗОЧКОВОГО ГЕНЕЗУ

4.1. Зміни електричної активності нейронів драглистої речовини та малих нейронів гомонімних спинномозкових вузлів на тлі посттравматичної спастичності у тварин молодого віку

4.1.1. Екстероцептивна чутливість та больовий синдром на тлі ЛПП у тварин, залучених до клітинних електрофізіологічних досліджень.

Для усіх відібраних у клітинне електрофізіологічне дослідження тварини ($n=5$; вибірка з групи № 7, табл. 2.1) із клінічно значимим рівнем спастичності (2–3 бала *Ashworth*) виявляли зниження чутливості до філаментного подразнення під час тестування за von Frey, що проявлялось зменшенням частки позитивних прикладань філаментів різної жорсткості (*наявності рухових реакцій у відповідь на прикладання подразника*) серед усіх здійснених. Станом на 14-ту добу після ЛПП у відповідь на стимуляцію філаментом з ваговим еквівалентом сили дії на шкіру у 2 г кількість відсапувань була зменшена у 2 рази, 6 г — у 3 рази, 10 г — у 4 рази у порівнянні з інтактними тваринами (*рис. 4.1, п. 3.3*), статистично значущу різницю з показниками групи інтактних тварин виявляли, починаючи з 3-го тижня після ЛПП. Оскільки серед досліджуваних тварин експериментальної вибірки не було жодної з ПФ ЗІК у 0 балів за шкалою ВВВ (*відсутність будь-яких рухових реакцій*), а також зважаючи на залучення до оцінки тесту не лише відповіді подразнюваної кінцівки, а й інших кінцівок, тулуба, тобто вищих спінальних та супраспінальних мереж, отриманий результат слід інтерпретувати лише як прояв суттєвого ураження шляхів висхідного проведення інформації від чутливих нейронів спинномозкових вузлів. Серед таких шляхів переважно іпсилатеральни-

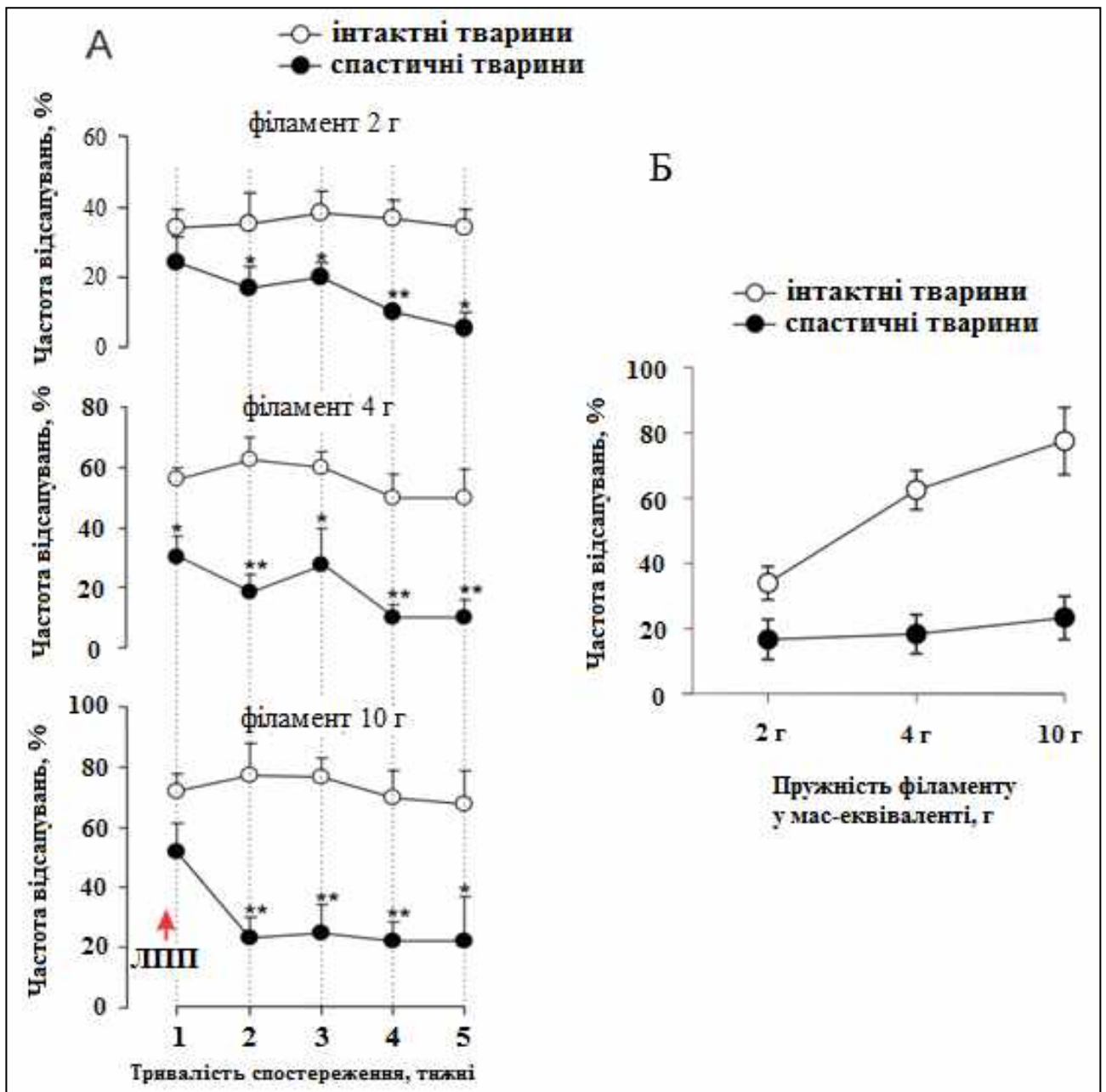


Рисунок 4.1 — Результати тестування екстероцепції за von Frey філаментами різної пружності (частка відсмокувань лапи та інших рухових реакцій серед серії з 10-ти прикладань подразника) у дистальній частині ЗІК інтактних та травмованих тварин протягом періоду спостереження (А) та станом на 14-ту добу після моделювання травми. Примітка: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

ми на спінальному рівні є шляхи глибокої чутливості Голля і Бурдаха, які несуть інформацію, окрім іншого, від рецепторного апарату шкіри [471, с. 20]. Передній спіномозково-таламічний шлях бере початок від центральних відростків псевдоуніполярів спинномозкових вузлів, що відповідають за тактильні та слабко

диференційовані рецептори шкіри [471, с. 19], і при входженні у спинний мозок поширюються у ростральному напрямку іпсилатерально на 2–15 сегментів перед тим як синаптують на спіноталамічних нейронах. На боці входження у спинний мозок поширюються рострально на 1–2 сегменти також і центральні відростки псевдоуніполярів, що синапсують з нейронами бічного спіноталамічного шляху [471, с. 22]. Отже, незважаючи на трансмедіанізацію обох зазначених спіноталамічних шляхів, існують анатомічні передумови суттєвого обмеження передачі екстероцептивної інформації за їх участю від ділянок шкіри, розташованих на боці ЛПП, особливо з огляду на близькість зони травми до поперекових сегментів, каудальні з яких є місцем входження у спинний мозок центральних відростків псевдоуніполярів, що інервують подразнювану під час виконання тесту von Frey ділянку стопи. З цієї причини задля зменшення ймовірності включення до вибірки для клітинного електрофізіологічного дослідження тварин з хронічним нейропатичним больовим синдромом, оцінювали наявність у тварин аутофагічної поведінки, передаутофагічних дистрофічних ознак чи dokonаної аутофагії ЗІК (*n.* 3.3). Серед залучених до цього сегменту досліджень тварин таких проявів регіонарного больового синдрому не спостерігали.

4.1.2. Загальні зміни мережевої активності нейронів драглистої речовини у тварин зі синдромом спастичності.

Враховуючи наявність серед нервових клітин драглистої речовини різних функціональних груп, усі досліджувані нейрони тестували на предмет типу генерації ПД. У відповідності до характеру та тривалості генерації ПД після стимуляції серією імпульсів вхідного деполяризуючого струму тривалістю 0,5–1 с у драглистій речовині розрізняють тонічно активні, адаптивно активні та тимчасово активні (*'transient firing'*; наявний початковий спалах ПД-генеруючої активності), а також такі, що генерують поодинокі ПД (*'single-spiking discharge'*) [472, 473]. Три останні види активності відносять до так званого А-типу залежної

від калієвого струму електричної активності [474], їх умовно поєднують у групу адаптивно активних нейронів (рис. 4.2) [472, 473].

Тонічно активні нейрони генерують ПД з певною частотою впродовж усього періоду прикладання надпорогового деполяризуючого струму, причому збільшують частоту генерування ПД із збільшенням сили струму. Адаптивні нейрони генерують поодинокі ПД у відповідь на надпорогову деполяризацію, швидко адаптуються незалежно від величини деполяризуючого струму (рис. 4.2).

На даний час під тонічними нейронами драглистої речовини розглядають різноманітні види гальмівних інтернейронів, під адаптивними — збуджуючі глутаматергічні інтернейрони [474, 475], які отримують різні медіаторні входи у неоднакових пропорціях [473]. При цьому, встановлено, що гальмівні інтернейрони поверхневих пластин заднього рогу інтенсивніше експресують GluR1-вмісні AMPA-рецептори, тоді як збуджуючі — GluR2-вмісні [473, 476].

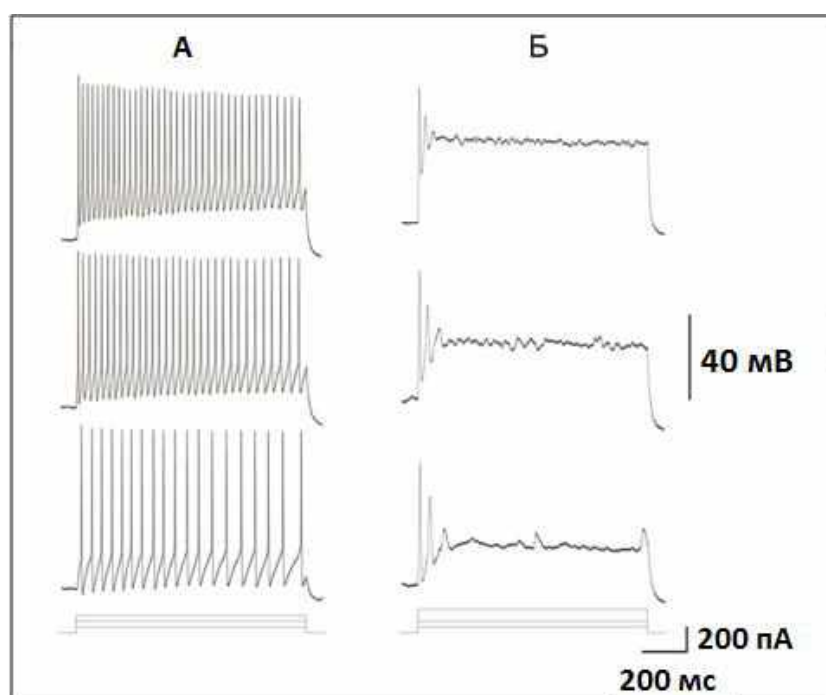


Рисунок 4.2 — Два типи нейронів драглистої речовини відповідно до особливостей генерування ПД при надпороговій деполяризації мембрани в режимі 'current-clamp': А— тонічні, Б — адаптивні. Зверху до низу наведені різні варіанти ПД-генеруючої активності вказаних типів нейронів у відповідності до сили деполяризуючого струму

Протягом експерименту суттєвих відмінностей у електрофізіологічних властивостях тонічних і адаптивних нейронів не виявили, сумарний електричний опір мембрани у тонічних нейронів склав (612 ± 111) МОм, у адаптивних — (682 ± 92) МОм ($p > 0,05$), сумарна електрична ємність мембрани у тонічних нейронів — (22 ± 1) пФ ($n=26$), у адаптивних — (17 ± 2) пФ ($n=38$; $p=0,2$), вхідний опір — (28 ± 2) МОм ($n=25$) і (27 ± 1) МОм ($n=38$; $p > 0,5$) для тонічних та адаптивних нейронів, відповідно.

Протягом експерименту було зареєстровано та досліджено електричну активність 36-ти нейронів драглистої речовини поперекового відділу спинного мозку інтактних тварин аналогічних біометричних показників та 22-х нейронів тварин з синдромом спастичності (група № 7, табл. 2.1). До аналізу було відібрано 17320 збуджувальних постсинаптичних подій (спонтанні ЗПСП, мініатюрні ЗПСП) у інтактних тварин та 20304 події у тварин експериментальної групи. Середнє значення (медіана) тривалості періоду між сусідніми спонтанними ЗПСП становила 205 мс для інтактних тварин та 78 мс у тварин експериментальної групи ($p < 0,001$, *U-тест Манна–Уїтні*, *тест Колмогорова–Смірнова*), що відповідало збільшенню середньої розрахункової частоти спонтанних ЗПСП з 1,8 до 3,8 Гц (116 %; рис. 4.3, Б.1, Б.2).

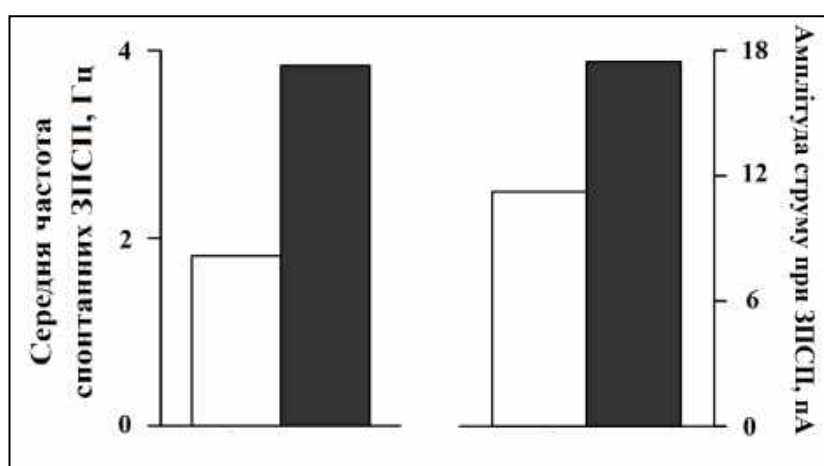


Рисунок 4.3 — Середня частота та амплітуда струму ЗПСП, зареєстрованих у нейронах драглистої речовини інтактних (білі стовпці) та спастичних (сірі стовпці) тварин. Примітка: різниця між групами за обома показниками статистично значуща ($p < 0,001$; *U-тест Манна–Уїтні*)

Переважає більшість спонтанних ЗПСП, реєстрованих у досліджуваних нейронів спастичних тварин, належала до високочастотних, на відміну від реєстрованих у нейронів інтактних тварин (рис. Б.1, Б.2).

Середня амплітуда спонтанних ЗПСП у групі спастичних тварин переважає аналогічний показник групи інтактних тварин на 56 % (17,5 нА проти 11,2 нА, $p < 0,001$, *U-тест Манна–Уїтні*). Значення частоти та амплітуди спонтанних ЗПСП, виражених у вигляді медіани для кожного досліджуваного нейрона спастичних тварин, демонстрували сильну додатну кореляцію (кількість нейронів — $n=21$; $r=0,76$; *кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом*), хоча ступінь відмінності від значень інтактних тварин для обох показників достовірно різнився ($p < 0,05$; *тест z-трансформації r Фішера*); у випадку інтактних тварин кореляція слабка (рис. 4.4; кількість нейронів — $n=34$; $r=0,48$; *кореляційний коефіцієнт ран-*

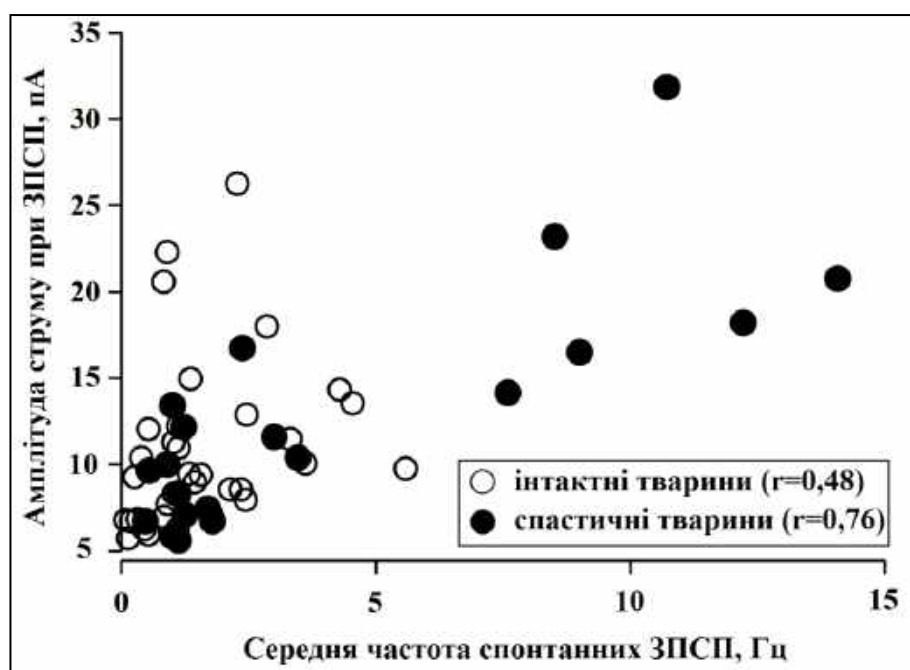


Рисунок 4.4 — Діаграма розсіяння досліджених нейронів (кожне окреме кільце) драглистої речовини за середньою частотою спонтанних ЗПСП та середньою амплітудою реєстрованого під час ЗПСП деполяризуючого трансмембранного струму у інтактних (кількість нейронів — $n=34$) та спастичних тварин (кількість нейронів — $n=21$). Величину кореляційного коефіцієнту рангу за Спірменом наведено на рисунку; достовірність значення коефіцієнту для нейронів інтактних тварин — $p < 0,01$, для спастичних — $p < 0,001$

гу за Спірменом). Отже при спастичності на моделі ХСМТ наявне потенціювання активності нейронів драглистої речовини шляхом збільшення збуджуючих впливів на них, що нагадує картину, характерну для нейропатичного (*травма периферичного нерва*) та хронічного запального болю [473, 477].

Стосовно вказаних нейронів реєстрували також спонтанні ГПСП, виявляли збільшення середнього часового інтервалу між сусідніми ГПСП у порівнянні з нейронами інтактних тварин ($p < 0,001$, *U-тест Манна–Уїтні*, *тест Колмогорова–Смірнова*; *рис. Б.3*), зменшення щільності ймовірності реєстрації (*рис. Б.4*), середньої частоти ГПСП (на $\sim 52\%$), а також амплітуди трансмембранного струму, виміряного під час ГПСП (на $\sim 18\%$, з 22 pA у інтактних тварин до 18 pA у тварин з синдромом спастичності; $p < 0,001$, *U-тест Манна–Уїтні*; *рис. 4.5*). Співпредставлення кількості реєстрованих під час спостереження ЗПСП та ГПСП щодо кожного дослідженого нейрона (*діаграма розсіяння*, *рис. 4.6*) демонструє зсув кореляційного профілю у бік ЗПСП у тварин з синдромом спастичності за протилежного розподілу у інтактних тварин.

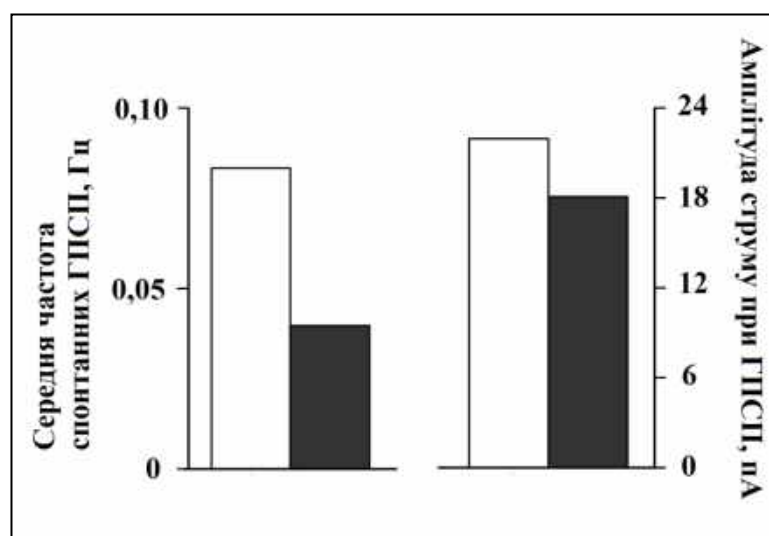


Рисунок 4.5 — Середня частота та амплітуда струму ГПСП, зареєстрованих у нейронах драглистої речовини інтактних (*білі стовпці*) та спастичних (*сірі стовпці*) тварин. Примітка: різниця між групами за обома показниками статистично значуща ($p < 0,001$; *U-тест Манна–Уїтні*)

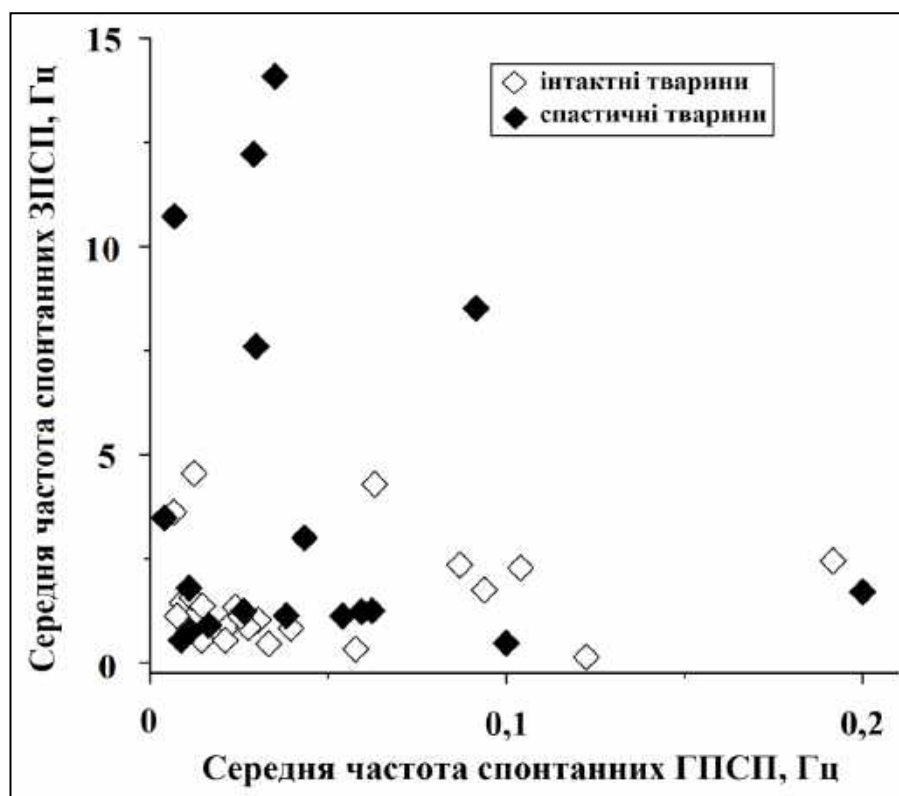


Рисунок 4.6 — Діаграма розсіювання досліджених нейронів (кожен окремий ромб) драглистої речовини за середньою частотою спонтанних ЗПСП та ГПСП у інтактних (кількість нейронів — $n=24$) та спастичних тварин (кількість нейронів — $n=18$).

4.1.3. Зміни активності збуджуючих синаптичних входів на адаптивні інтернейрони драглистої речовини.

Стосовно популяції адаптивних інтернейронів драглистої речовини у тварин зі синдромом спастичності виявляли збільшення активності стимулюючих синаптичних входів (рис. 4.7), що виражалось майже триразовим зменшенням середнього часового інтервалу між реєстрованими спонтанними ЗПСП ($p < 0,001$, тест Колмогорова–Смірнова, рис. Б.5), 9-разовим збільшенням середньої частоти їх реєстрації (0,8 Гц у інтактних тварин проти 7,6 Гц — у спастичних, $p < 0,001$; U -тест Манна–Уїтні; рис. 4.8 а), дворазовим збільшенням амплітуди деполяризуючого струму під час ЗПСП (7,2 нА проти 16,6 нА; $p < 0,05$; U -тест Манна–Уїтні; рис. 4.8 б, рис. Б.6). При цьому значення середньої амплітуди струму та середньої частоти ЗПСП, розрахованих для кожного окремого адаптив-

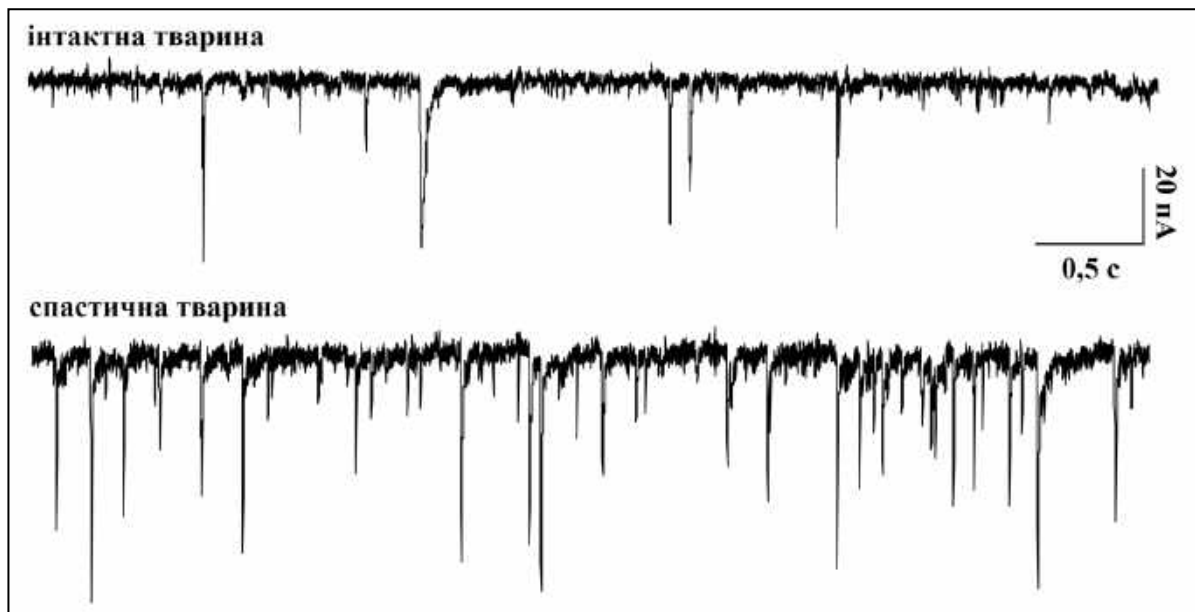


Рисунок 4.7 — ПД-генеруюча активність адаптивного інтернейрона драглистої речовини за різної сили надпорогового деполяризуючого струму (а, 'current clamp') та у інтактної і спастичної тварини за рівня утримуваної деполяризації у 70 мВ (б, 'voltage clamp')

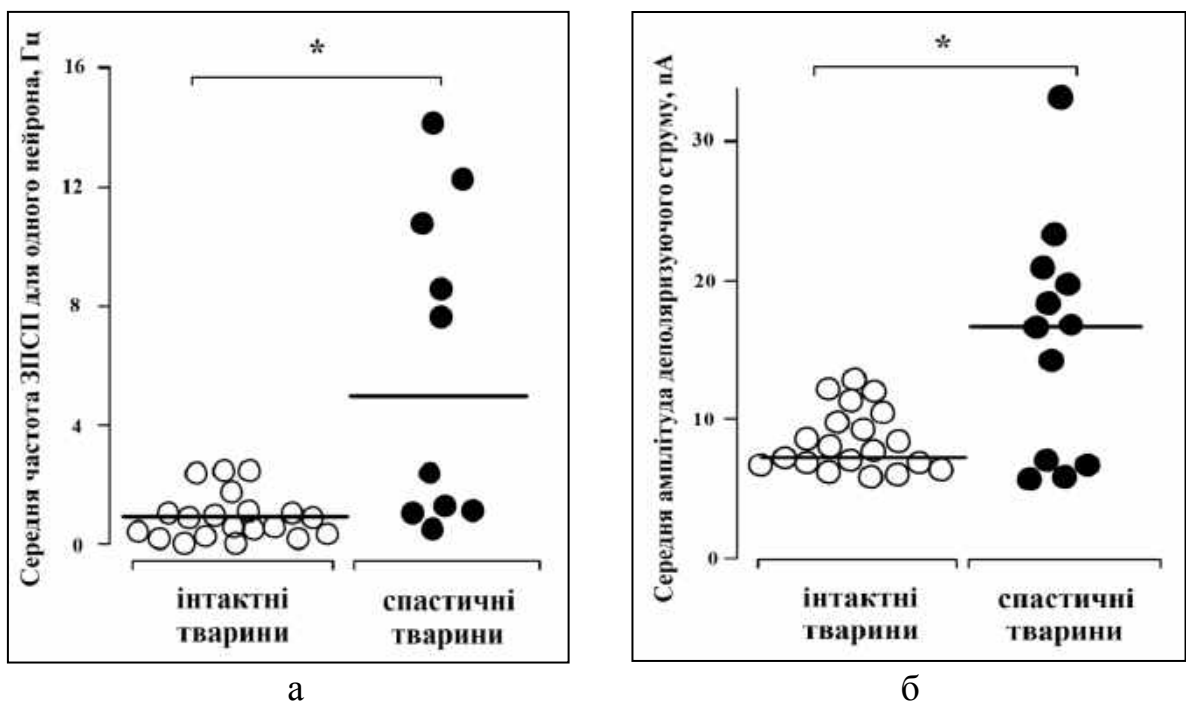


Рисунок 4.8 — Діаграма лінійного розсіяння середніх значень частоти (а) та амплітуди (б) спонтанних ЗПСП, реєстрованих для окремих адаптивних нейронів інтактних (кількість досліджених нейронів — $n=18$) та спастичних (кількість досліджених нейронів — $n=11$) тварин. Значення медіани частоти вказано горизонтальною лінією. *Примітка: різниця статистично значуща, $p < 0,01$ (U -тест Манна-Уїлті)

ного інтернейрона (рис. 4.9), проявляли сильну додатну кореляцію (кількість досліджених нейронів — $n=11$; $r=0,83$; $p<0,001$; кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом), не характерну для інтактних тварин (кількість досліджених нейронів — $n=17$; $r=0,38$; $p<0,12$; кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом), що вказує на активність-залежне збільшення кількості проникних АМРА-рецепторів постсинаптичних мембран адаптивних нейронів драглистої речовини у спастичних тварин.

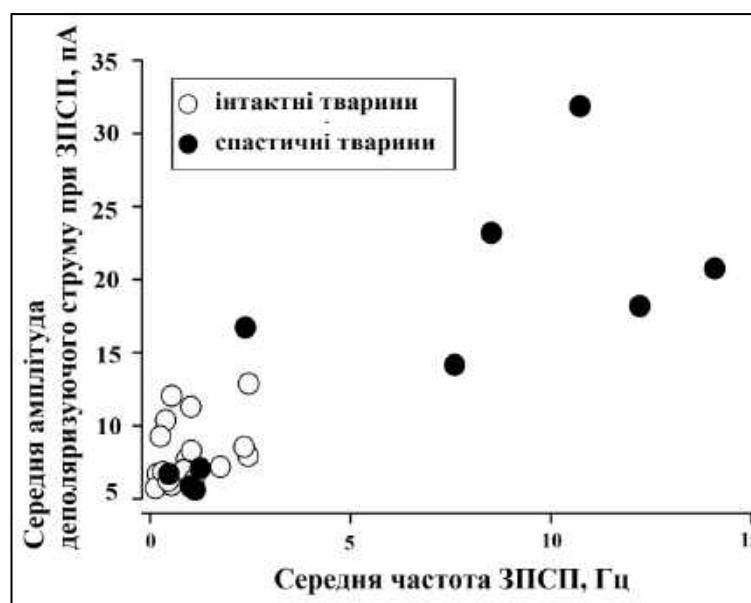


Рисунок 4.9 — Діаграма розсіяння досліджених адаптивних нейронів (кожне окреме кільце) драглистої речовини за середньою частотою спонтанних ЗПСП та середньою амплітудою реєстрованого під час ЗПСП деполаризуючого струму у інтактних (кількість нейронів — $n=18$) та спастичних тварин (кількість нейронів — $n=11$). Величина кореляційного коефіцієнту рангу за Спірменом для інтактних тварин $r=0.38$ ($p=0.12$), для спастичних — $r=0.83$ ($p<0,001$)

Такий висновок доводять дані щодо величини та часових параметрів АМРА-залежних струмів через постсинаптичні поверхні адаптивних нейронів при ЗПСП, зареєстрованих в умовах блокування інших проникних каналів, які могли б забезпечувати додаткові компоненти деполаризуючого струму при ЗПСП. Так, на тлі синдрому спастичності у адаптивних нейронів під час спонтанних ЗПСП

реєстрували деполаризуючі AMPA-залежні струми, значно інтенсивніші, ніж у адаптивних нейронів інтактних тварин (рис. 4.10, рис. Б.7). Це виражалося статистично значущим збільшенням їх амплітуди на ~60 %, площі, що окреслює горизонталь та крива струму — на ~113 %, подовженням періоду зменшення сили струму (*період спаду, 'decay'*) — на ~71 %, а також зменшенням часового інтервалу між сусідніми ЗПСП, для яких вивчали кінетику AMPA-залежного струму (рис. 4.11).

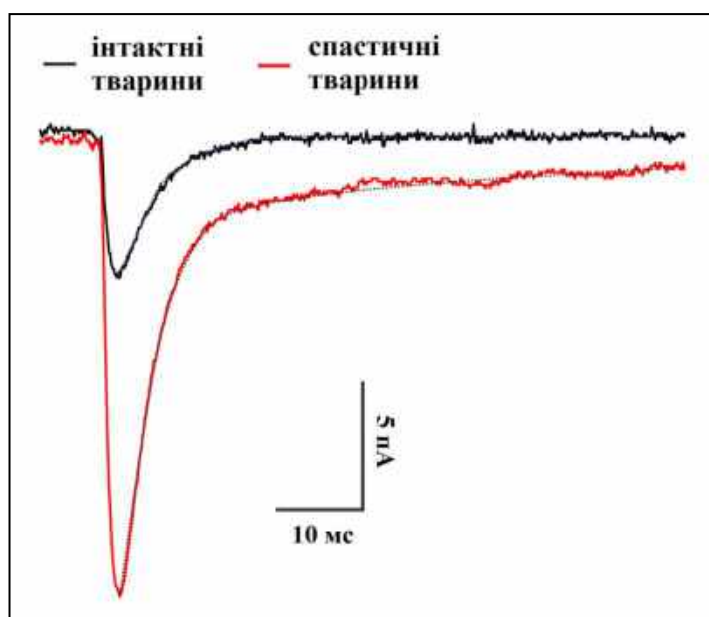


Рисунок 4.10 — Сумарний AMPA-залежний постсинаптичний струм, реєстрований під час спонтанного ЗПСП у адаптивному нейроні драглистої речовини інтактної (чорна крива) та спастичної (червона крива) тварини

У випадку спастичності для адаптивних нейронів виявляли статистично значуще зменшення ($p < 0,001$, тест Колмогорова–Смірнова) частки ЗПСП з AMPA-струмами, що володіли швидкою динамікою спаду (*тривалість періоду спаду* $\leq 2,5$ мс) і збільшення частки ЗПСП зі AMPA-струмами, що характеризувалися повільною динамікою спаду (*тривалість періоду спаду* $> 2,5$ мс; $p < 0,05$, тест Колмогорова–Смірнова; рис. 4.12, рис. Б.8).

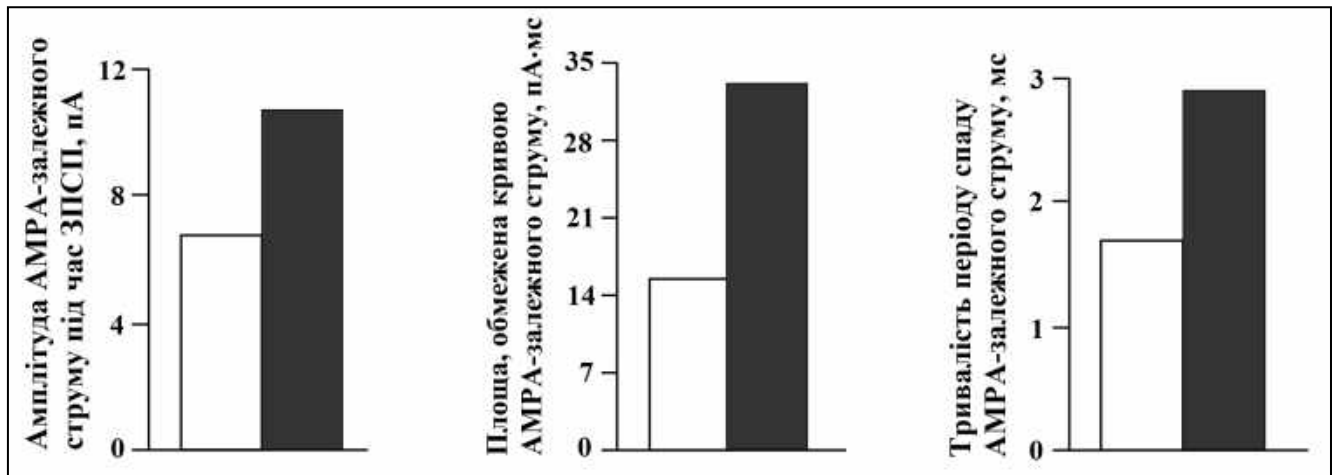


Рисунок 4.11 — Середня амплітуда АМРА-залежного струму, тривалість періоду його спаду ('decay') та загальний заряд, перенесений ним через постсинаптичну мембрану (площа, обмежена кривою струму та горизонталлю) при спонтанних ЗПСП, реєстрованих у адаптивних нейронах драглистої речовини інтактних (білі стовпці) та спастичних (темно-сірі стовпці) тварин. Різниця для усіх трьох параметрів між групами тварин статистично значуща ($p < 0,01$; *U*-тест Манна–Уїтні). Кількість тестованих нейронів аналогічна, вказаній для рис. 4.9

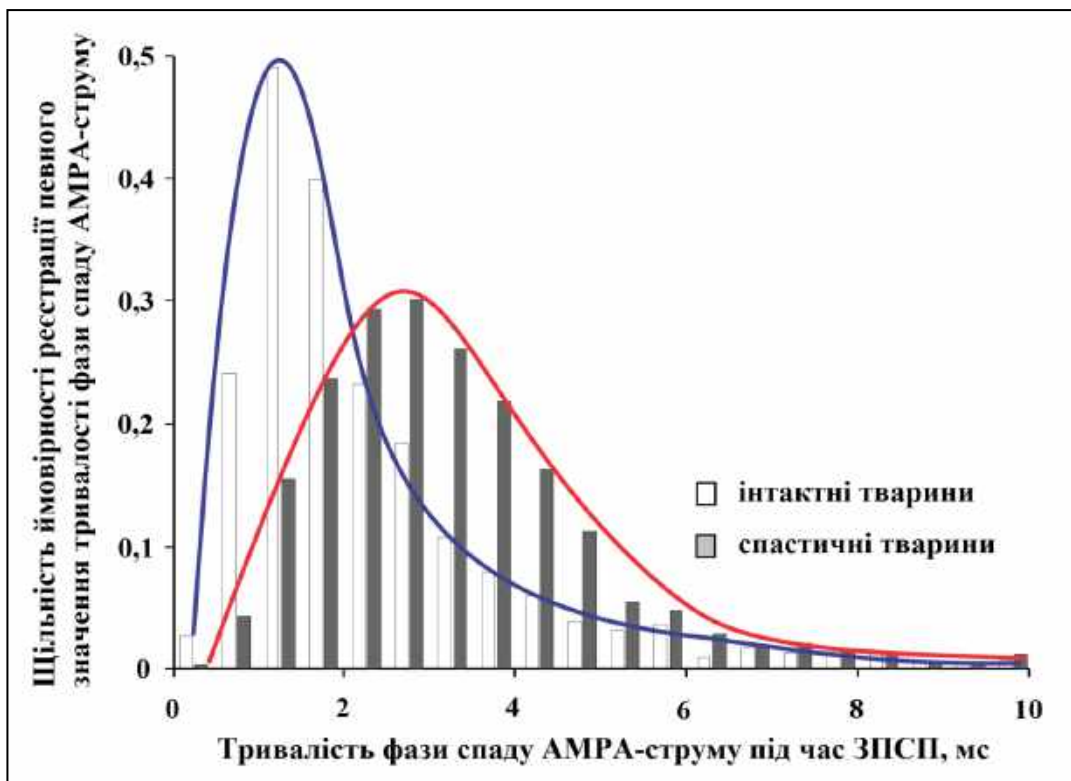


Рисунок 4.12 — Щільність ймовірності реєстрації певного значення тривалості фази спаду АМРА-струму, реєстрованого під час спонтанних ЗПСП у адаптивних нейронах інтактних (білі стовпчики) та спастичних (сірі стовпчики) тварин

Аналогічні зміни спостерігали і стосовно розподілу АМРА-провідності (щільність ймовірності; рис. 4.13), розрахованої для кожного реєстрованого ЗПСП: на тлі зменшення частки ЗПСП з меншими показниками АМРА-провідності спостерігали збільшення частки рецепторів з більшими значеннями АМРА-провідності ($p < 0,001$, тест Колмогорова–Смірнова).

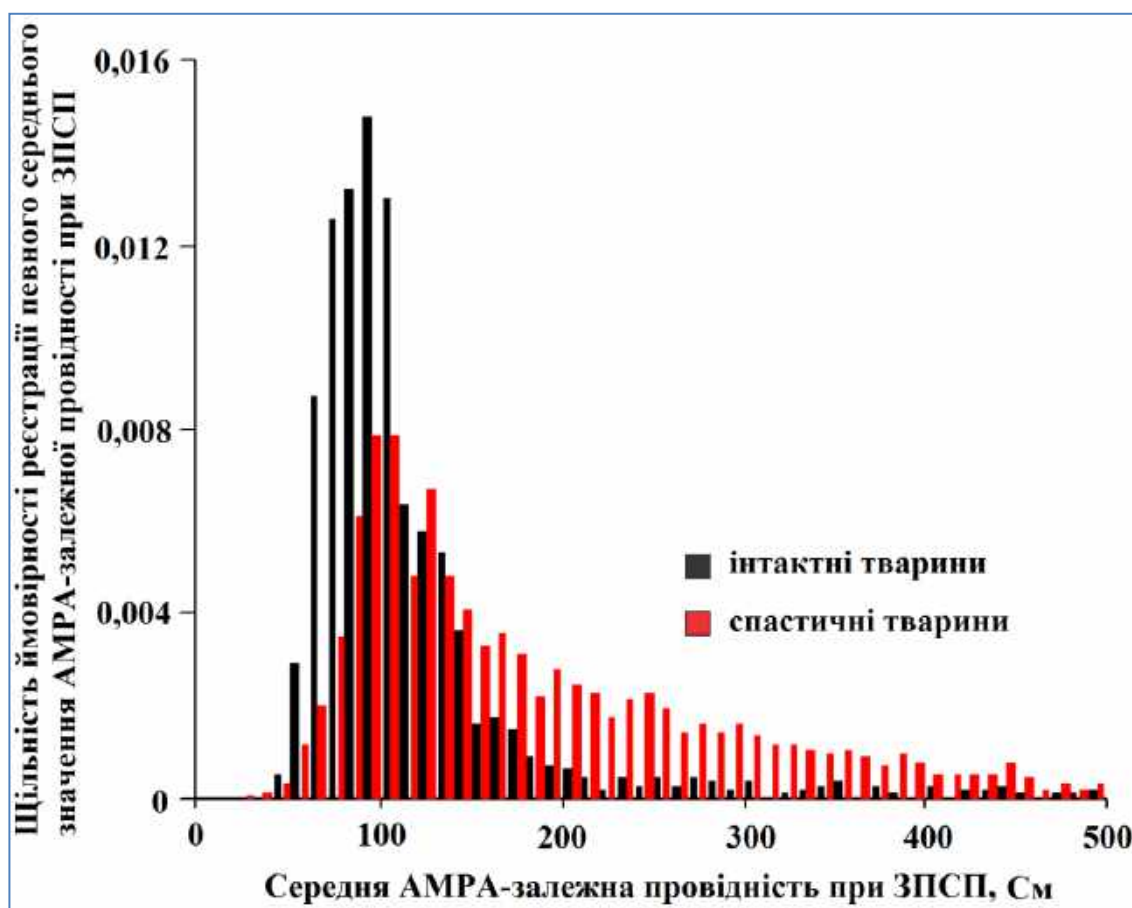


Рисунок 4.13 — Щільність ймовірності реєстрації певного значення середньої АМРА-залежної провідності (наведено у Сименсах, См) під час реєстрованих спонтанних ЗПСП у адаптивних нейронах інтактних (чорні стовпчики) та спастичних (червоні стовпчики) тварин

Розрахунок середньої провідності окремих АМРА-каналів методом нестационарного флуктуаційного аналізу масштабованих по піковому значенню величин (*peak-scaled non-stationary fluctuation analysis*) засвідчив статистично значуще зменшення величини на інтервалі (1–5) мс з $(19,9 \pm 3,7)$ пСм (інтактні тварини; кількість досліджених нейронів — $n=6$, кількість проаналізованих

мініатюрних ЗПСП — $n=453$) до $(6,05 \pm 1,32)$ пСм (спастичні тварини; кількість досліджених нейронів — $n=4$, кількість досліджених мініатюрних ЗПСП — $n=670$; $p < 0,001$; метод 'бутстрепу' для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок, п. 2.6.2.1; рис. 4.14), що підтверджує припущення стосовно зменшення частки швидких AMPA-залежних струмів у генеруванні ЗПСП адаптивних нейронів драглистої стої речовини на тлі спастичності.

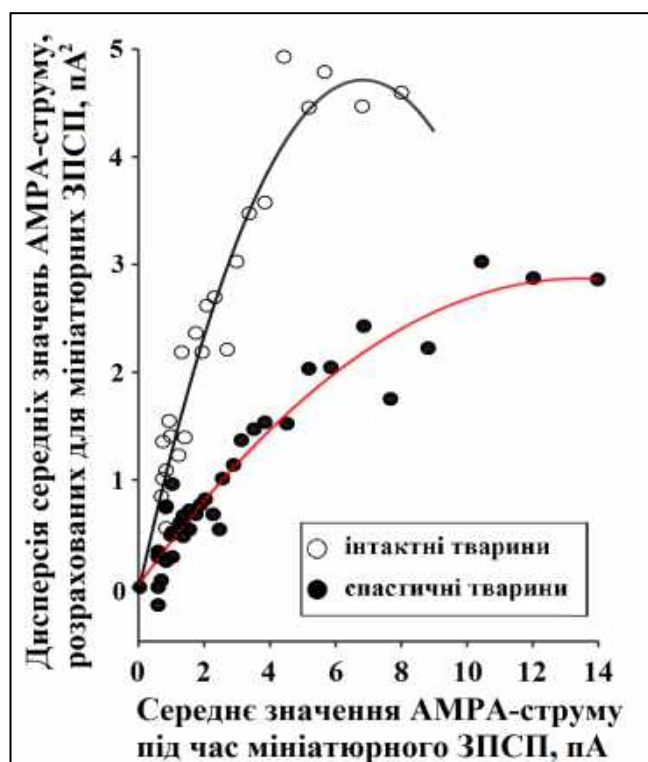


Рисунок 4.14 — Дисперсія значень середнього AMPA-залежного струму під час мініатюрних ЗПСП, реєстрованих у кожному окремому адаптивному нейроні. Одне мале кільце відповідає одному адаптивному нейрону, для якого проведено розрахунок на основі зареєстрованих мініатюрних ЗПСП. Для когорти значень кожної групи додано графічний вираз апроксимаційної залежності ((2), п. 2.6.2.1), червона крива — для спастичних тварин, чорна — для інтактних

Тривалість періоду спаду провідності постсинаптичної мембрани залежить від фізико-хімічних особливостей рецепторів, що забезпечують трансмембранні струми, наприклад, від швидкості їх десенситизації; результуюча провідність постсинаптичної мембрани, розрахована для кожного зареєстрованого ЗПСП є

сумою провідностей окремих каналів, у даному випадку — AMPA-рецепторів. Відомо, що повільнішою динамікою десенситизації та більшою провідністю володіють AMPA-рецептори, що містять субодиницю GluR2 (*n. 1.4.1*) [478], причому для ХСМТ поблизу і у зоні травми виявляли збільшення експресії Flip-ізоформи цієї субодиниці, яка володіє подовженою фазою десенситизації [178], а також зниження R/G-редагування пре-мРНК GluR2 у кодоні 764-ої амінокислоти, що уповільнює ресенситизацію GluR2-вмісного рецептора і за рахунок цього зменшує сумарний глутаматергічний вплив на постсинаптичну мембрану. Крім того, виключення редагування пре-мРНК GluR2 за участю ADAR2 (*n. 1.4*) зазвичай обумовлює набуття рецептором проникності для іонів Ca^{2+} [170, 171, 175, 177], що означає потенціювання глутаматергічного впливу на нейрони, у даному випадку — сприяє сенситизації адаптивних інтернейронів драглистої речовини. Отже, виявлені особливості кінетики AMPA-струмів постсинаптичних мембран адаптивних нейронів драглистої речовини під час спонтанних ЗПСП можуть обумовлюватися як збільшенням експресії пре-мРНК GluR2, трансляції та посттрансляційної функціональної модифікації, влаштування GluR2-вмісних форм у постсинаптичну мембрану, так і різноманітними варіантами ADAR2-залежного редагування пре-мРНК GluR2.

4.1.4. Зміни активності збуджуючих синаптичних входів на тонічні інтернейрони драглистої речовини.

Зміни інтенсивності збуджуючих входів на тонічні інтернейрони драглистої речовини протилежні описаним для адаптивних інтернейронів, що виражається у всіх досліджуваних параметрах.

Для спастичних тварин виявляли зменшення тривалості середнього часового інтервалу між реєстрованими спонтанними ЗПСП (*рис. 4.15*) на ~49 % ($p < 0,001$, *тест Колмогорова–Смірнова; рис. Б.9*), середньої амплітуди деполяризуючого струму під час спонтанних ЗПСП — на ~20 % ($p < 0,05$; *U-тест Манна–Уїтні; $p < 0,001$, тест Колмогорова–Смірнова; рис. 4.16, рис. Б.10*).

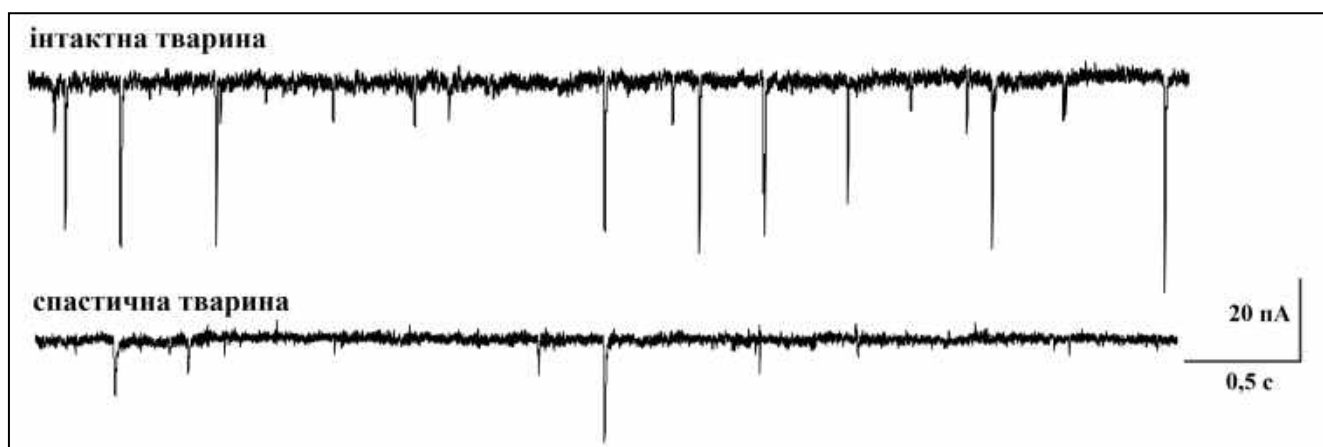


Рисунок 4.15 — ПД-генеруюча активність тонічного інтернейрона драглистої речовини за різної сили надпорогового деполяризуючого струму (**а**, 'current clamp') та у інтактної і спастичної тварини за утримуваної деполяризації на рівні 70 мВ (**б**, 'voltage clamp')

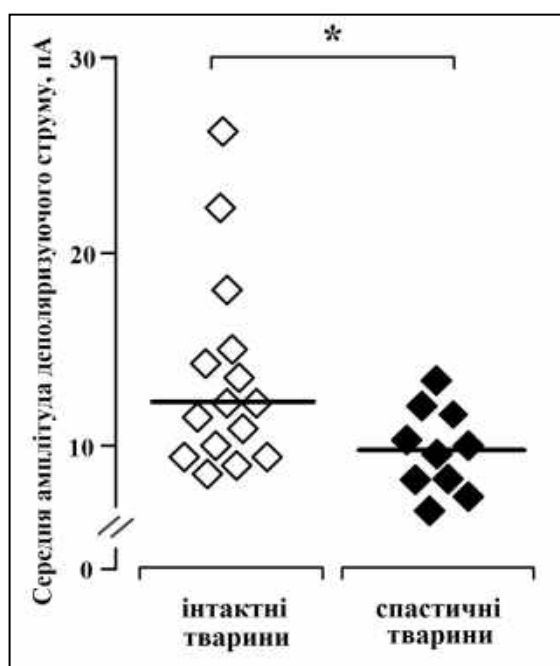


Рисунок 4.16 — Діаграма лінійного розсіювання значень середньої амплітуди деполяризуючого струму, реєстрованого під час спонтанних ЗПСП для окремих тонічних нейронів інтактних (кількість досліджених нейронів — $n=15$) та спастичних (кількість досліджених нейронів — $n=10$) тварин. Значення медіани частоти вказано горизонтальною лінією. *Примітка: різниця статистично значуща, $p<0,05$ (*U*-тест Манна–Уїтні)

Зміни торкалися й кінетики результуючих трансмембранних деполяризуючого AMPA-залежного струму, реєстрованих під час ЗПСП у тонічних нейронах драглистої речовини (рис. 4.17), в цілому — зменшення їх інтенсивності.

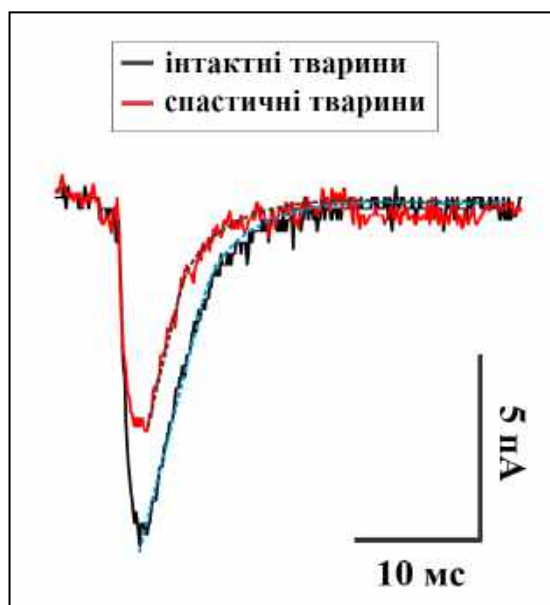


Рисунок 4.17 — Сумарний AMPA-залежний постсинаптичний струм, реєстрований під час спонтанного ЗПСП у тонічному нейроні драглистої речовини інтактної (чорна крива) та спастичної (червона крива) тварини

Статистичний аналіз основних параметрів кінетики трансмембранних струмів під час таких спонтанних синаптичних подій засвідчив зменшення сили AMPA-залежного струму під час ЗПСП (рис. 4.18), його середньої амплітуди (на $\sim 32\%$; рис. 4.18), площі, окресленої горизонталлю та кривою струму (на $\sim 26\%$; рис. 4.18), однак подовження фази спаду струму (на $\sim 9\%$; рис. Б.11, Б.12) (для усіх параметрів різниця статистично значуща: $p < 0.01$, U-тест Манна–Уїтні; $p < 0.001$, тест Колмогорова–Смірнова).

На тлі спастичності для тонічних нейронів статистично значущу зміну розподілу ЗПСП за AMPA-струмами, що володіли швидкою чи повільною динамікою спаду, не виявляли ($p = 0,72$; тест Колмогорова–Смірнова; рис. 4.19).

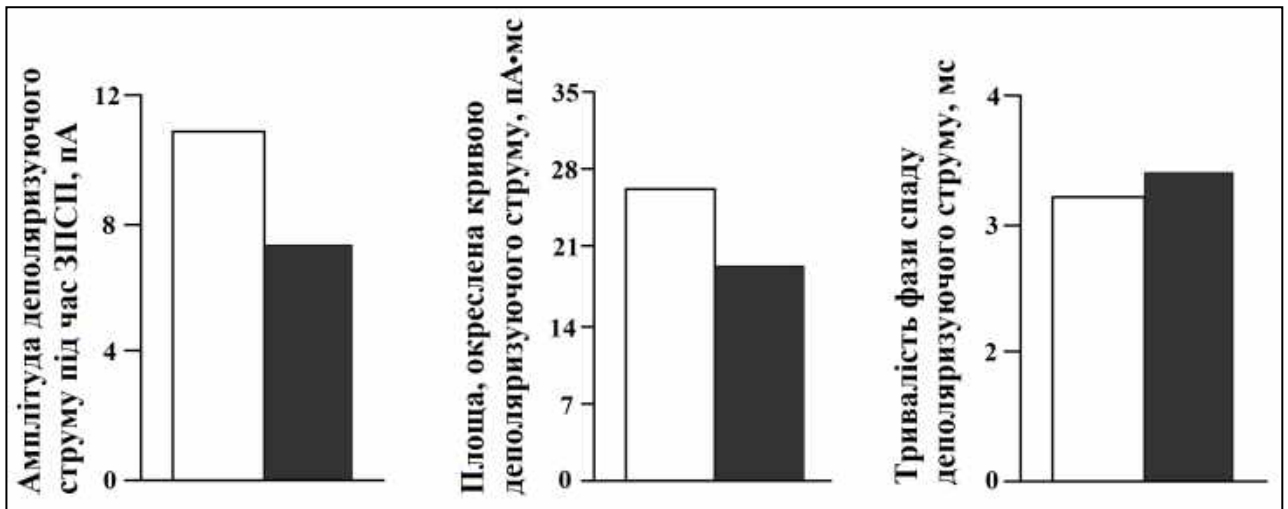


Рисунок 4.18 — Середня амплітуда АМРА-залежного струму, тривалість періоду його спаду (*'decay'*) та загальний заряд, перенесений ним через постсинаптичну мембрану (*площа, обмежена кривою струму та горизонталлю*) при спонтанних ЗПСП, реєстрованих у тонічних нейронах драглистої речовини інтактних (*білі стовпці*) та спастичних (*темно-сірі стовпці*) тварин. Різниця для усіх трьох параметрів між групами тварин статистично значуща ($p < 0,01$; *U-тест Манна–Уїтні*). Кількість тестованих нейронів аналогічна, вказаній для рис. 4.17

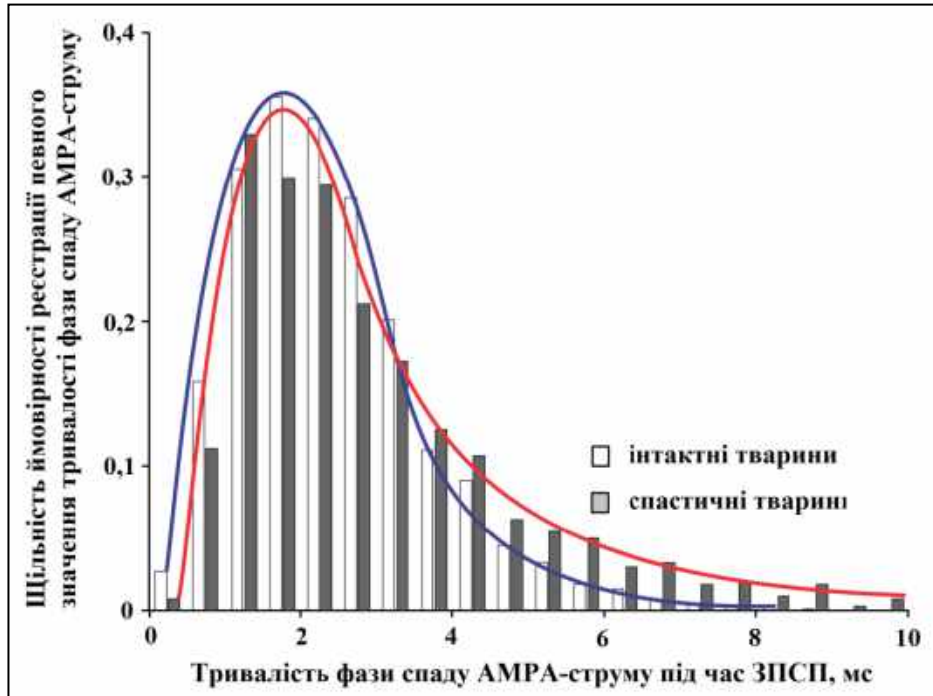


Рисунок 4.19 — Щільність ймовірності реєстрації певного значення тривалості фази спаду АМРА-струму, реєстрованого під час спонтанних ЗПСП у тонічних нейронах інтактних (*білі стовпчики*) та спастичних (*сірі стовпчики*) тварин

При цьому відмічали значуще збільшення частки ЗПСП з низькими показниками АМРА-провідності (щільність ймовірності; $p < 0,001$; тест Колмогорова–Смірнова; рис. 4.20). Розрахунок середньої провідності окремих АМРА-каналів методом нестационарного флуктуаційного аналізу масштабованих по піковому значенню величин (п. 2.6.2.1) виявив обмежене її збільшення з $(9,1 \pm 2,1)$ пСм (інтактні тварини; кількість досліджених нейронів — $n=5$, кількість проаналізованих мініатюрних ЗПСП — $n=711$) до $(11,0 \pm 2,0)$ пСм (спастичні тварини; кількість досліджених нейронів — $n=6$, кількість проаналізованих мініатюрних ЗПСП — $n=120$), що не характеризувалося статистичною значущістю ($p=0,67$; метод бутстрепу для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок, п. 2.6.2.1; рис. Б.13).

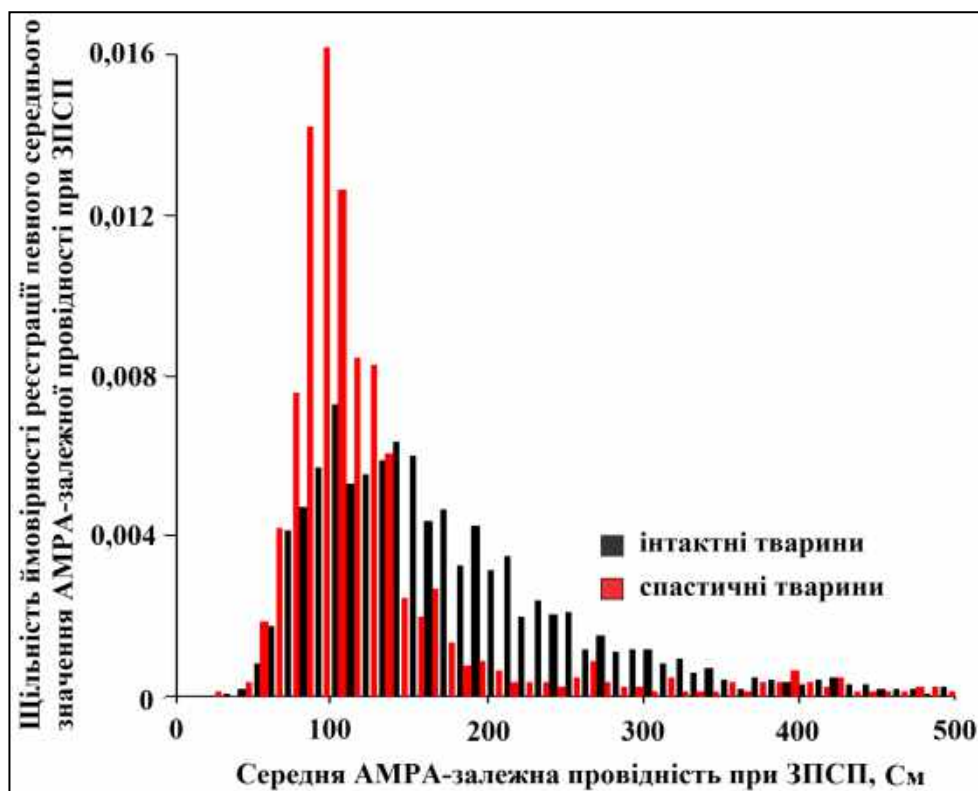
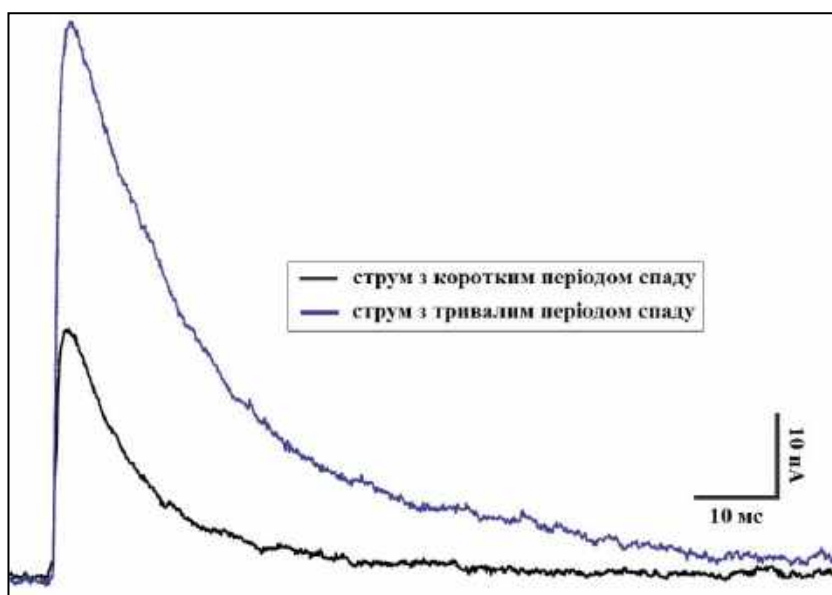


Рисунок 4.20 — Щільність ймовірності реєстрації певного значення середньої АМРА-залежної провідності (наведено у Сименсах, См) під час реєстрованих спонтанних ЗПСП у тонічних нейронах інтактних (чорні стовпчики) та спастичних (червоні стовпчики) тварин

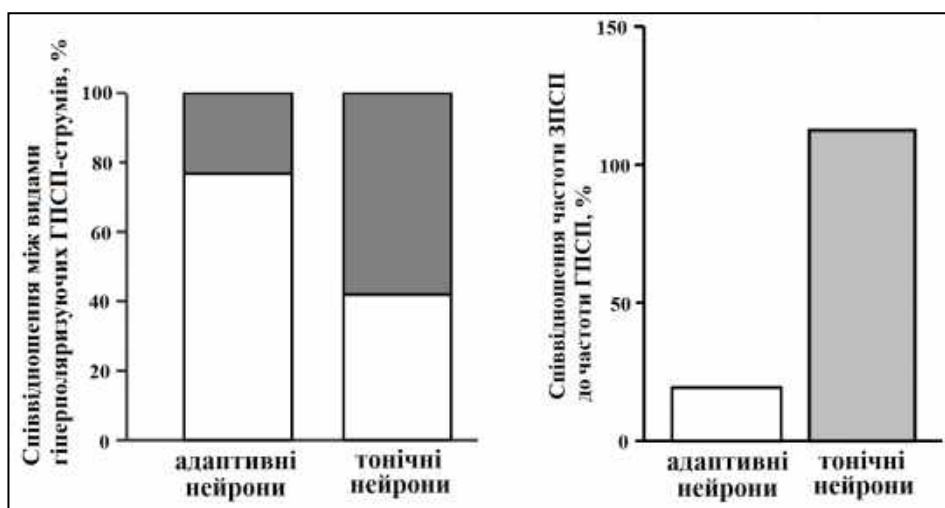
Виявлені на тлі синдрому спастичності зміни вказують на зменшення глутаматергічного входу, загальне зменшення експресії AMPA-рецепторів, і, ймовірно, певну зміну співвідношення між GluR2-вмісними та іншими видами AMPA-рецепторів постсинаптичних мембран тонічних нейронів, що може обумовлюватися посиленням інтерналізації GluR2-вмісних рецепторів (*встановлено для хронічного больового синдрому* — [479]). Статистично значуща різниця між розрахунковою провідністю окремих AMPA-каналів постсинаптичної мембрани адаптивних та тонічних нейронів ($p=0,005$; *метод бутстрепу для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок*) підтверджує суттєву відмінність між цими двома популяціями нервових клітин драглистої речовини.

4.1.5. Зміни активності гальмівних синаптичних входів на інтернейрони драглистої речовини.

Мережеві гальмівні впливи на адаптивні та тонічні нейрони драглистої речовини у інтактних тварин різняться медіаторною структурою та інтенсивністю, характерна статистично значуща відмінність за тривалістю часового інтервалу поміж сусідніми ГПСП, амплітудою та тривалістю фази спаду трансмембранного струму під час ГПСП (*рис. Б.14; $p<0,01$; тест Колмогорова–Смірнова*). Гіперполяризуючі гліцинергічні струми — з коротким періодом спаду (*константа часу при апроксимації моноекспоненційною функцією $\tau<13$ мс; п. 2.6.2.1*), превалювали під час спонтанних ГПСП, реєстрованих для адаптивних нейронів (*~77 % усіх ГПСП*); гіперполяризуючі струми з тривалою фазою спаду ($\tau>13$ мс; п. 2.6.2.1) — ГАМК-ергічні, виявляли під час 58 % ГПСП, реєстрованих у тонічних нейронах (*рис. 4.21 а, б*). Співвідношення обох вказаних видів ГПСП для адаптивних та тонічних інтернейронів достовірно різниться (*рис. 4.21 б; $p<0,001$; тест Фішера*). Співвідношення між частотою спонтанних ЗПСП та частотою спонтанних ГПСП для обох видів інтернейронів теж достовірно відрізняється: адаптивні нейрони отримують значно меншу кількість збуджуючих входів, аніж тонічні (*рис. 4.21 в; $p<0,001$; U-тест Манна–Уїтні*).



а



б

в

Рисунок 4.21 — **а**: усереднені криві двох видів сумарного гіперполяризуючого трансмембранного струму, реєстрованого під час спонтанного ГПСП у адаптивних інтернейронах ($n=15$) драглистої речовини інтактних тварин (криві побудовано на основі реєстрованих 112 струмів з константою часу $\tau=10,5$ мс [короткий період спаду] та 44 струмів з константою часу $\tau=19,6$ мс [тривалий період спаду]); **б**: співвідношення частки спонтанних ГПСП з короткою (біла площа) та тривалою (сіра площа) фазою спаду сумарного гіперполяризуючого струму у адаптивних та тонічних нейронах драглистої речовини інтактних тварин (різниця співвідношення для двох видів інтернейронів статистично значуща, $p<0,001$; тест Фішера); **в**: співвідношення середньої частоти реєстрованих ЗПСП та середньої частоти реєстрованих ГПСП для адаптивних ($n=14$) та тонічних ($n=10$) нейронів інтактних тварин (різниця достовірна, $p<0,001$; *U*-тест Манна–Уїтні)

В цілому, на тлі синдрому спастичності виявляють суттєве зменшення гальмівного впливу на адаптивні інтернейрони драглистої речовини, що виражається збільшенням середньої тривалості інтервалу між сусідніми спонтанними ГПСП ($p < 0,001$; *тест Колмогорова–Смірнова та U-тест Манна–Уїтні*), зменшенням середньої частоти ГПСП на ~ 43 % та амплітуди гіперполяризуючого струму під час ГПСП — на ~ 25 % (рис. 4.22, рис. Б.15; $p < 0,001$; *тест Колмогорова–Смірнова та U-тест Манна–Уїтні*).

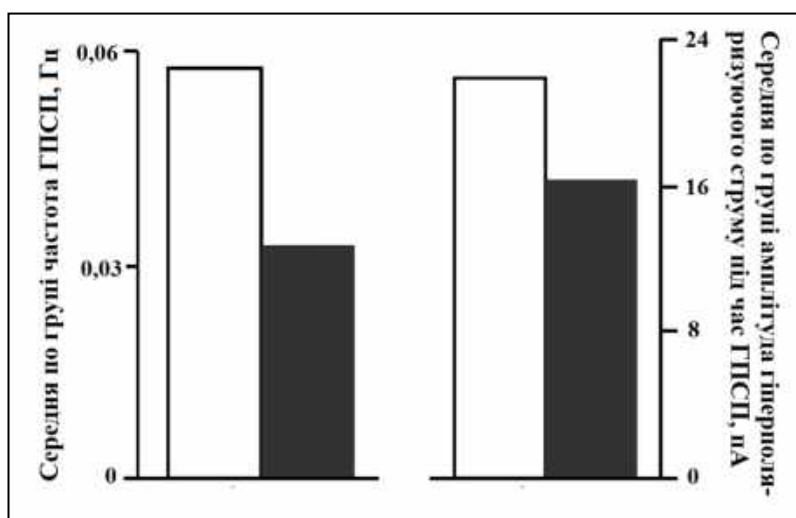


Рисунок 4.22 — Середня частота спонтанних ГПСП та амплітуда гіперполяризуючого струму під час спонтанних ГПСП, реєстрованих у адаптивних нейронах драглистої речовини інтактних (*білі стовпці*) та спастичних (*сірі стовпці*) тварин. Різниця між групами тварин для обох параметрів статистично значуща ($p < 0,001$; *U-тест Манна–Уїтні*)

Зміни торкаються також і підтипів ГПСП з превалюванням гліцин- чи ГАМК-залежної провідності. Так, виявляли зменшення середньої кількості реєстрованих для кожного досліджуваного нейрона ГАМК- та гліцин-залежних ГПСП (рис. 4.23 а), а також драматичним 11-разовим збільшенням середнього по групі співвідношення частоти спонтанних ЗПСП до частоти спонтанних ГПСП (рис. 4.23 б; $p < 0,01$; *U-тест Манна–Уїтні*).

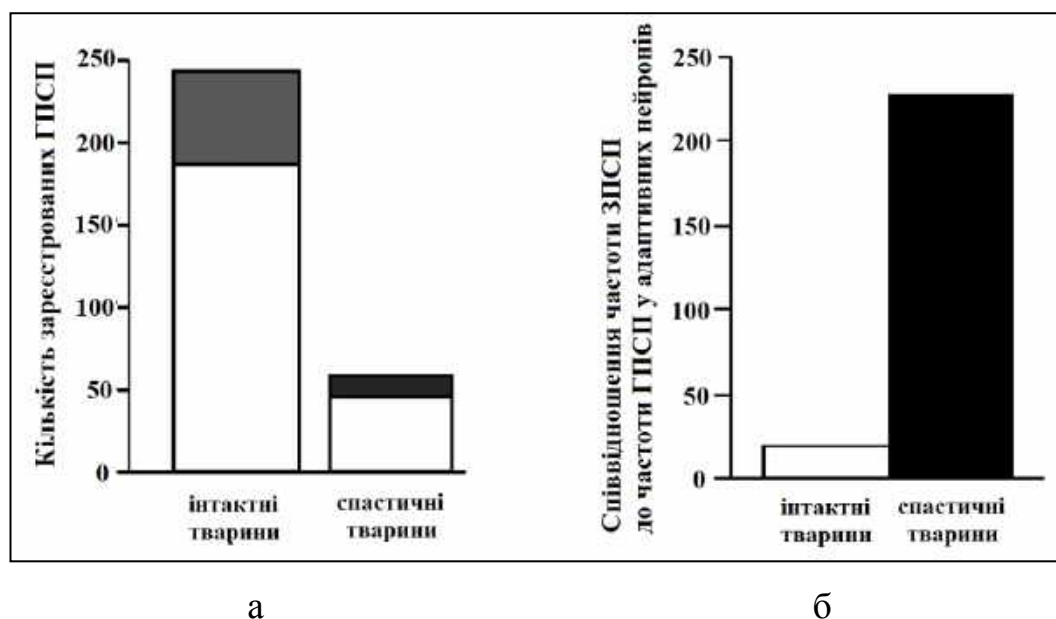


Рисунок 4.23 — *а*: співвідношення кількості спонтанних ГПСП з короткою (*біла площа*) та тривалою (*сіра площа*) фазою спаду сумарного гіперполяризуючого струму, зареєстрованих у адаптивних інтернейронах драглистої речовини інтактних та спастичних тварин; *б*: співвідношення середньої частоти реєстрованих ЗПСП та середньої частоти реєстрованих ГПСП для адаптивних нейронів інтактних (кількість досліджених нейронів — $n=14$) та тонічних (кількість досліджених нейронів — $n=10$) тварин (різниця достовірна, $p<0,01$; *U*-тест Манна–Уїтні)

Для швидких (*гліцинергічних*) струмів під час ГПСП виявляли статистично значуще зменшення амплітуди (23 nA у інтактних тварин у порівнянні з 16 nA — у спастичних; $p<0,001$; тест Колмогорова–Смірнова та *U*-тест Манна–Уїтні; рис. 4.24, рис. Б.16) на тлі збільшення їх частки серед реєстрованих ГПСП (зменшення константи часу τ при апроксимації моноекспоненційною функцією з $7,6 \text{ мс}$ до $5,2 \text{ мс}$; $p<0,01$; *U*-тест Манна–Уїтні; рис. 4.25). Між значеннями обох цих показників виявляли слабку додатну кореляцію (кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом — $r=0,38$; $p<0,05$) у порівнянні з помірною додатною кореляцією у групі інтактних тварин (кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом — $r=0,60$; $p<0,01$). Різниця кореляції між групами статистично значуща ($p<0,05$; тест *z*-трансформації *r* Фішера) і проявляється відсутністю се-

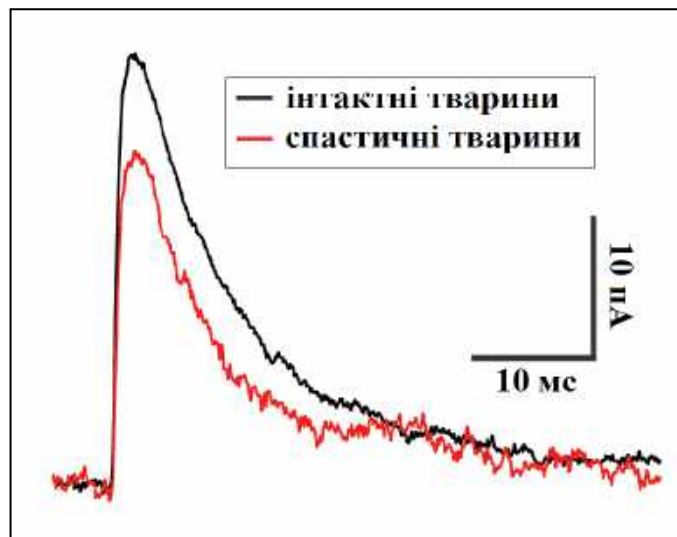


Рисунок 4.24 — усереднені криві сумарних гіперполяризуючих струмів з швидкою фазою спаду (константа часу $\tau < 13$), зареєстрованих під час спонтанних ГПСП у адаптивних інтернейронах драглистої речовини інтактних (кількість досліджених нейронів — $n=15$, кількість залучених до усереднення ГПСП — 112) та спастичних (кількість досліджених нейронів — $n=10$, кількість залучених до усереднення ГПСП — 25) тварин

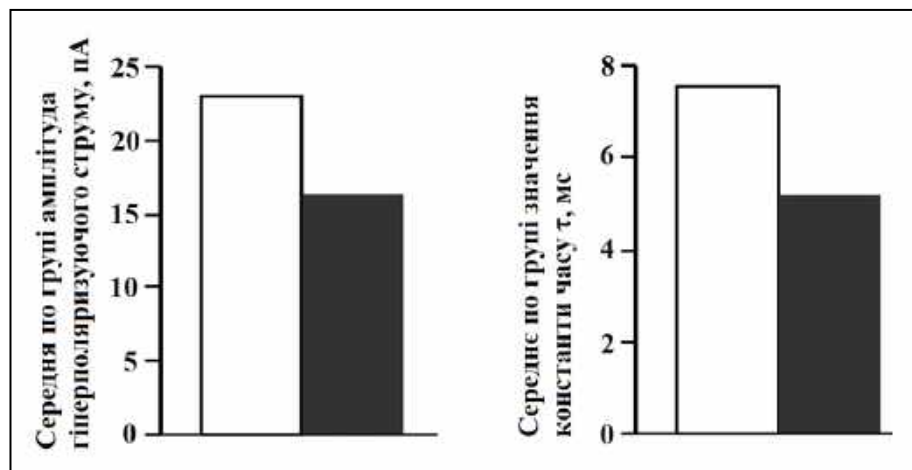


Рисунок 4.25 — середня амплітуда гіперполяризуючого струму під час спонтанних ГПСП та середнє значення константи часу τ щодо фази спаду у адаптивних нейронах драглистої речовини інтактних (білі стовпці) та спастичних (сірі стовпці) тварин. Різниця між групами тварин для обох параметрів статистично значуща ($p < 0,001$ та $p < 0,01$, відповідно; *U*-тест Манна–Уїтні)

ред ГПСП таких, що викликались гліцінергічними високоамплітудними гіперполяризуючими струмами значної тривалості (рис. 4.26).

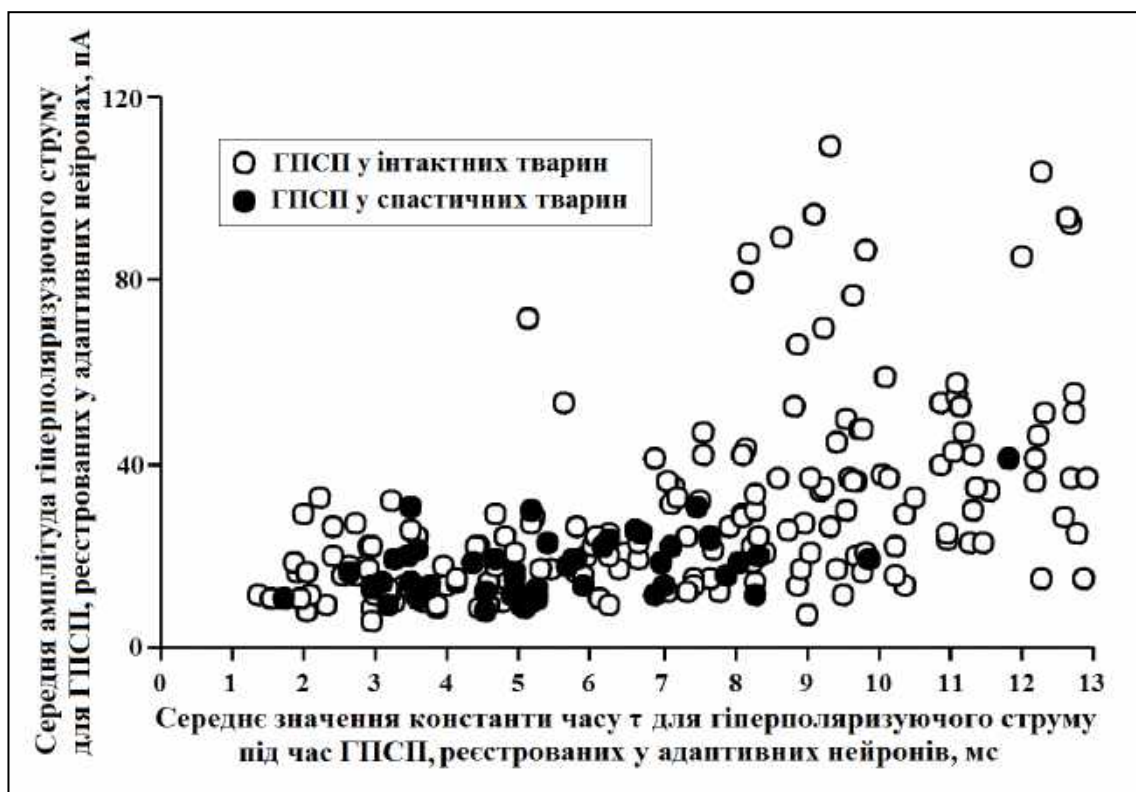


Рисунок 4.26 — Діаграма розсіяння досліджених ГПСП (кожне окреме коло) за середнім значенням константи часу τ гіперполяризуючого струму та його середньою амплітудою у адаптивних інтернейронів драглистої речовини інтактних та спастичних тварин. Величина кореляційного коефіцієнту рангу за Спірменом для інтактних тварин $r=0,60$ ($p<0,001$), для спастичних — $r=0,38$ ($p<0,05$)

Для тонічних інтернейронів відмічали зміни амплітуди гіперполяризуючого струму, середньої частоти та тривалості інтервалу між ГПСП, достовірність яких сумнівна: відсутня у контексті U-тесту Манна–Уїтні, наявна у контексті тесту Колмогорова–Смірнова ($p<0,001$; рис. 4.27, рис. Б.17). Водночас відмічали суттєву зміну співвідношення між середньою кількістю ГПСП з швидкими (гліцинергічними) та повільними (ГАМК-ергічними) гіперполяризуючими струмами, оціненою для кожної з груп тварин: у спастичних тварин співвідношення становило 87 % до 13 %, у інтактних — 42 % до 58 % (рис. 4.28 а).

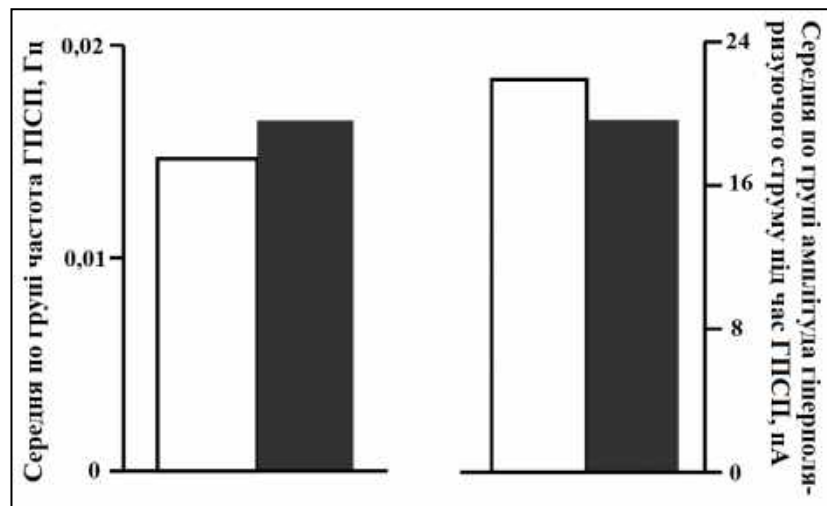


Рисунок 4.27 — середня частота спонтанних ГПСП та амплітуда гіперполяризуючого струму під час спонтанних ГПСП, реєстрованих у тонічних нейронах драглистої речовини інтактних (*білі стовпці*) та спастичних (*сірі стовпці*) тварин. Різниця між групами тварин для обох параметрів недостовірна ($p > 0,05$; *U-тест Манна–Уїтні*)

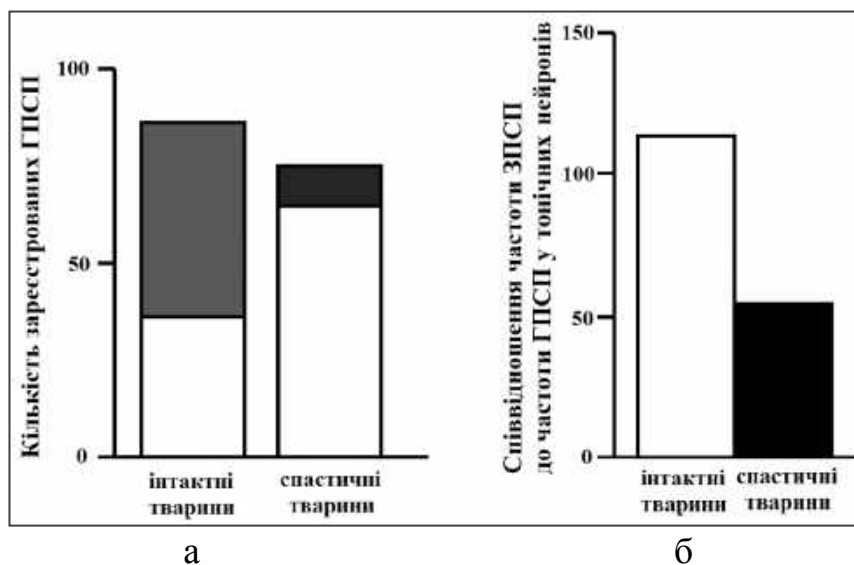


Рисунок 4.28 — *а*: співвідношення кількості спонтанних ГПСП з короткою (*біла площа*) та тривалою (*сіра площа*) фазою спаду гіперполяризуючого струму, зареєстрованих у тонічних нейронах II пластини інтактних та спастичних тварин; *б*: співвідношення середньої частоти реєстрованих ЗПСП та ГПСП для тонічних нейронів інтактних (*кількість досліджених нейронів — n=10*) та спастичних (*кількість досліджених нейронів — n=9*) тварин ($p = 0,08$; *U-тест Манна–Уїтні*)

Дворазова різниця величини співвідношення частоти зареєстрованих у тонічних інтернейронах ЗПСП до частоти зареєстрованих у них ГПСП між інтактними та спастичними тваринами виявилася недостовірною (рис. 4.28 б; 113 Гц проти 54,6 Гц; $p=0,079$; *U-тест Манна–Уїтні*). Збільшення частки ГПСП, залежних від активації в основному гліцинергічних рецепторів, помірно корелює зі збільшенням середньої амплітуди реєстрованого гіперполяризуючого струму (рис. Б.18; $p<0,05$; *тест Колмогорова–Смірнова*); кореляція між значеннями цих двох показників (рис. 4.29) відсутня для тонічних інтернейронів інтактних тварин (кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом — $r=0,09$; $p=0,6$), помірно додатна — для тонічних інтернейронів спастичних тварин (кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом — $r=0,44$; $p<0,001$), відповідає наявності серед останніх нейронів з гліцинергічними струмами значної амплітуди ((40–120) нА) і досить значної тривалості фази спаду ((7–13) мс).

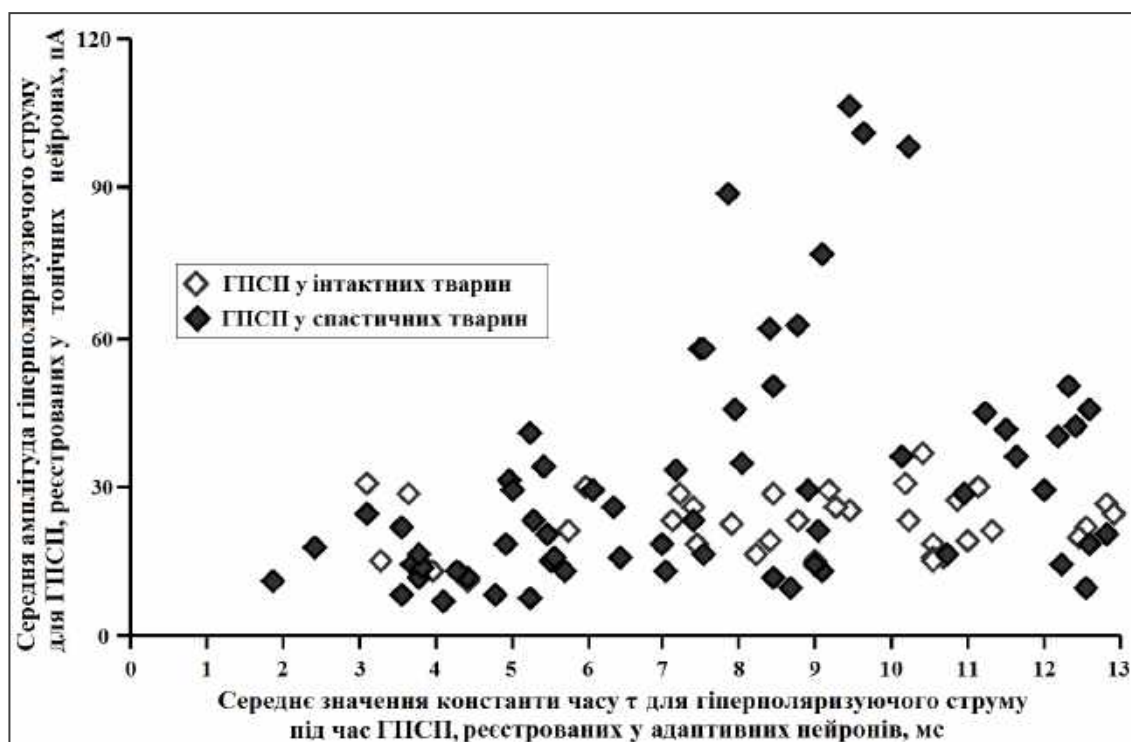


Рисунок 4.29 — Діаграма розсіяння досліджених ГПСП (кожен окремий квадрат) за середнім значенням константи часу τ гіперполяризуючого струму та його середньою амплітудою у тонічних інтернейронах драглистої речовини інтактних та спастичних тварин. Величина кореляційного коефіцієнту рангу за Спірменом для інтактних тварин $r=0,09$ ($p=0,6$), для спастичних — $r=0,44$ ($p<0,001$)

Такі характеристики гіперполяризуючого струму вказують на суттєві зміни рецепторного апарату постсинаптичних мембран.

Загалом, на тлі спастичності спостерігали збільшення стимулюючого впливу на адаптивні (*збуджуючі*) інтернейрони драглистої речовини за одночасного помірною зменшення такого впливу на тонічні (*гальмівні*) інтернейрони. Послаблення Cl^- -залежних механізмів гальмування при синдромі спастичності [166, 225] (*п. 1.4.5*) певною мірою пояснює отримані дані, однак механізми зміни кінетики трансмембранних струмів, реєстрованих під час ГПСП у тонічних нейронах, складу та властивостей гліцин чи ГАМК-ергічних рецепторів, на які вказують отримані для обох видів нейронів дані, залишаються невідомими.

4.1.6. Зміни активності малих нейронів спинномозкових вузлів на рівні маніфестації посттравматичної спастичності.

Пасивні електричні параметри малих нейронів спинномозкових вузлів (*ємність та вхідний опір мембрани*) істотно не відрізнялися у тварин з синдромом спастичності у порівнянні з інтактними (*табл. 4.1*). На тлі спастичності відмічали достовірне збільшення амплітуди ПД без зміни пікового потенціалу, за рахунок достовірного зсуву потенціалу мінімуму у бік гіперполяризації, а також достовірне зменшення тривалості ПД, що пов'язано, ймовірно, зі збільшенням активності потенціал-залежних калієвих каналів.

Виявлені зміни можуть спричиняти стан посиленої рефрактерності сенсорних нейронів, зменшення входу іонів кальцію протягом кожного генерованого ПД, відтак — зменшення активності синаптичного входу від популяції дрібних нейронів спинномозкових вузлів на нейрони заднього рогу спинного мозку. Результати останніх досліджень [480] вказують на присутність у спинномозкових вузлах значної кількості гальмівних нейронів.

Отже, зменшення активності дослі джуваних нами нервових клітин на тлі посттравматичної спастичності може обумовлювати послаблення як збуджуючого, так і гальмівного впливу на мережі заднього рогу і цим сприяти

розвитку описаних вище(пп. 4.1.1–4.1.5) змін електричної активності у драглистій речовині.

Таблиця 4.1 — Основні електрофізіологічні показники активності малих нейронів спинномозкових вузлів у інтактних та спастичних тварин. Пояснення умовних позначень наведено у пп. 2.6.2.1, 2.6.2.2.

		Ємність мембрани, пФ	Електричний опір мембрани, МОм	Поріг збудження, мВ	Амплітуда ПД, мВ	Мінімум ПД, мВ	Фаза наростання ПД, с	Фаза спаду ПД, с	Тривалість ПД (на рівні -20 мВ)	Площа ПД, мВ·с	Овершут, мВ
Інтактні тварини	M	18	316	-32	74	-56	13	8,8	10,9	247	38
	m	3	81	4	6	2	3	1,6	1,3	24	8
	n	6	5	3	5	4	6	5	5	5	4
<hr/>											
Спастичні тварини	M	25	381	-35	107	-64	9	8,1	6,9	228	43
	m	4	77	1	4	3	1	1,6	0,9	28	3
	n	10	10	7	10	10	6	8	7	8	10
p		0,1	0,6	0,6	0,001	0,02	0,2	0,8	0,03	0,6	0,6

Умовні позначення: M — середнє значення, m — стандартна похибка середнього; n — кількість досліджених нейронів; p — коефіцієнт достовірності.

4.1.7. Вплив спінальної травми на рівень мРНК деяких елементів медіаторних систем у речовині спинного мозку.

Середнє значення ПФ та ПС ЗІК у підгрупі 1 групи №8 (табл. 2.1; ЛПП у віці 3 міс) на момент забору матеріалу для ПІР становило $(5,5 \pm 1,9)$ та $(1,8 \pm 0,3)$, відповідно. Для зрівняння — у групі "ЛПП_Σ" (ЛПП у віці ~5 міс) станом на 6-ий тиждень спостереження ПФ ЗІК складав $(2,9 \pm 0,5)$ бала ВВВ, у тварин, що отримували травму у віці 1 міс ("ЛПП_{JUV}") — $(4,9 \pm 0,8)$ бала ВВВ. ПС ЗІК на аналогічному терміні після травми у тварин зрілого віку ("ЛПП", ~5 міс) за

аналогічної травми складав ($2,1 \pm 0,3$) бала Ashworth, у молодих тварин ("ЛПП_{UV}^σ") — ($2,1 \pm 0,6$) бала. Отже рівень ПФ та ПС ЗІК у підгрупі 1 групи №8 відображає вікові особливості регенераційного процесу при спінальній травмі або ж є наслідком флуктуативної варіативності за умов малого розміру групи. Результати дослідження експресії мРНК ряду білків для підгруп групи №8 наведені у табл. 4.2 [11].

Статистичний аналіз отриманих результатів (табл. Б.1) засвідчив відсутність значущої різниці між експресією досліджуваних мРНК у лівій та правій частці спинного мозку тварин підгрупи 1 та підгрупи 2 групи №8 (табл. 2.1; ЛПП та несправжньо-оперовані, відповідно) [11]. Достовірне зменшення рівня мРНК тварин підгрупи 1 відносно тварин підгрупи 2 виявлено для Gria3 ($p=0,011$), Gria4 ($p=0,011$) та Trp2 ($p=0,037$) (ліва частина спинного мозку) та Gria2 ($p=0,02$), Gria4 ($p=0,037$) та Slc18a2 ($p=0,037$) (права частина спинного мозку) [11]. Статистично значуще зменшення рівня мРНК виявлено і при порівнянні результатів підгрупи 1 з інтактними тваринами (підгрупа 3 групи №8): для лівої частини спинного мозку — щодо мРНК Gria4 ($p=0,014$) та Trp2 ($p=0,022$), для правої — щодо мРНК Gria4 ($p=0,022$) та Slc18a2 ($p=0,022$) [11]. При аналізі результатів у підгрупі 2 у порівнянні з інтактними тваринами виявлено статистично значущу перевагу рівня мРНК Gria2 ($p=0,043$, $p=0,007$) у обох половинах спинного мозку [11], що можна пов'язувати з формуванням посттравматичного больового синдрому [481].

Важливо, що згідно отриманим даним, у тканині інтактного спинного мозку експресується мРНК Trp2; зменшення рівня мРНК Trp2, засвідчене порівнянням з інтактними та несправжньо-оперованими тваринами, у випадку перетину половини спинного мозку носить іпсилатеральний характер, не абсолютне. Зниження рівня мРНК трансмембранного білка-переносника моноамінів і, можливо, ГАМК, Slc18a2 — контрлатеральне. Рівень мРНК Gria4 зменшується з обох боків спинного мозку; зниження рівня мРНК Gria2 (контрлатерально) та Gria3 (іпсилатерально) доведене лише при порівнянні з групою інтактних тварин отже є сумнівною ознакою травми спинного мозку. Кореляційний аналіз не виявив зв'язку між рівнем жодної з досліджуваних мРНК і ПФ чи ПС ЗІК [11].

Таблиця 4.2 — Рівень* мРНК зазначених білків у речовині спинного мозку тварин експериментальних груп за результатами ПЛР

		Джерело зразків речовини спинного мозку: підгрупа, до якої належать тварини (1, 2, 3), половина спинного мозку (ліва, права), кількість досліджених зразків				
		підгрупа 1 групи № 8 (табл. 2.1), травма спинного мозку (ЛПП)		підгрупа 2 групи № 8 (табл. 2.1), несправжньо-оперовані		підгрупа 3 групи № 8 (табл. 2.1), інтактні
		ліва (ЗІК, n=4)	права (ЗКК, n=4)	ліва (ЗІК, n=7)	права (ЗКК, n=5)	ліва, права (n=8)**
Назва білка, рівень експресії мРНК якого досліджували	Gria1	2,3±0,6	2,6±0,8	5,6±1,7	6,4±2,3	2,9±1,0
	Gria2	1,0±0,4	0,7±0,1	2,1±0,5	2,7±0,6	0,8±0,2
	Gria3	2,4±0,5	4,3±2,5	9,1±1,2	11,0±3,3	5,8±1,4
	Gria4	1,3±0,3	1,3±0,4	8,9±3,7	8,1±4,0	3,6±0,4
	Slc18a2	2,0±0,9	1,5±0,6	9,6±5,1	7,2±2,4	5,8±1,0
	Slc32a1	1,9±0,7	1,4±0,7	5,2±2,5	4,4±2,0	4,7±1,4
	Dbh	2,5±0,6	2,0±1,4	17,5±11,2	6,4±2,9	8,8±2,8
	Tph2	1,1±0,4	1,3±0,4	5,4±2,0	4,8±2,0	2,8±0,3
	Ptf1a	1,2±0,3	1,4±0,3	3,5±1,4	3,9±1,8	3,3±1,4

*Примітка: у таблиці представлено усереднені по кожній групі значення умовної величини (N) рівня експресії мРНК досліджуваних білків, розрахованої за формулою, наведеною у п. 2.7.

**Примітка: у підгрупі 3 (інтактні тварини) контрлатеральну диференціацію отриманих результатів за очевидних причин не проводили; результати об'єднано у одну когорту, представлено усереднено.

Відсутність значущої різниці між рівнями експресії усіх досліджуваних видів мРНК при прямому порівнянні даних обох часток спинного мозку у межах кожної з груп співзвучні результатам серії електрофізіологічних досліджень. Так, станом на 6-ий тиждень після травми у молодих тварин (група №5, табл. 2.1) значущу різницю між середніми по групі значеннями співвідношення амплітуди Н-хвилі та М-хвилі (Н/М) для ЗІК та ЗКК не виявляли (п. 3.2). При прямій стимуляції

спинного мозку вище рівня травми та реєстрації електричного збудження у литковому м'язі ЗІК у дорослих тварин (5,5 міс на момент травми, $n=4$) на 7-му тижні після травми амплітуда М-відповіді та середня швидкість проведення збудження для ЗІК та ЗКК практично співпадала зі значенням інтактних тварин ($n=11$) [482].

Отже, за умов перетину половини спинного мозку трансформація збудливості нейронального апарату рухової активності стосується також і контрлатеральної половини спинного мозку. Парадоксальною є відсутність клінічних корелятів цієї особливості, що виявляє недосконалість існуючих клінічних засобів верифікації стану рухової системи експериментальних тварин.

Відсутність альтернативних досліджень експресії мРНК вказаних білків при ОПП, фрагментарний характер даних, отриманих на інших моделях ХСМТ, у інших компартментах спинного мозку чи у інші терміни після травми [166, 181], унеможлиблює аргументовану інтерпретацію висвітлених вище результатів. Оскільки наявність мРНК у тканині не є свідченням синтезу функціонально активних форм відповідного білка, патофізіологічна значимість та інформативність подальших досліджень у цьому напрямку залежить від вдалого поєднання сучасних молекулярно-біологічних, імуногістохімічних та клітинних електрофізіологічних методів.

4.2. Мозочкова гіпотонія, її динаміка та імунологічні кореляти

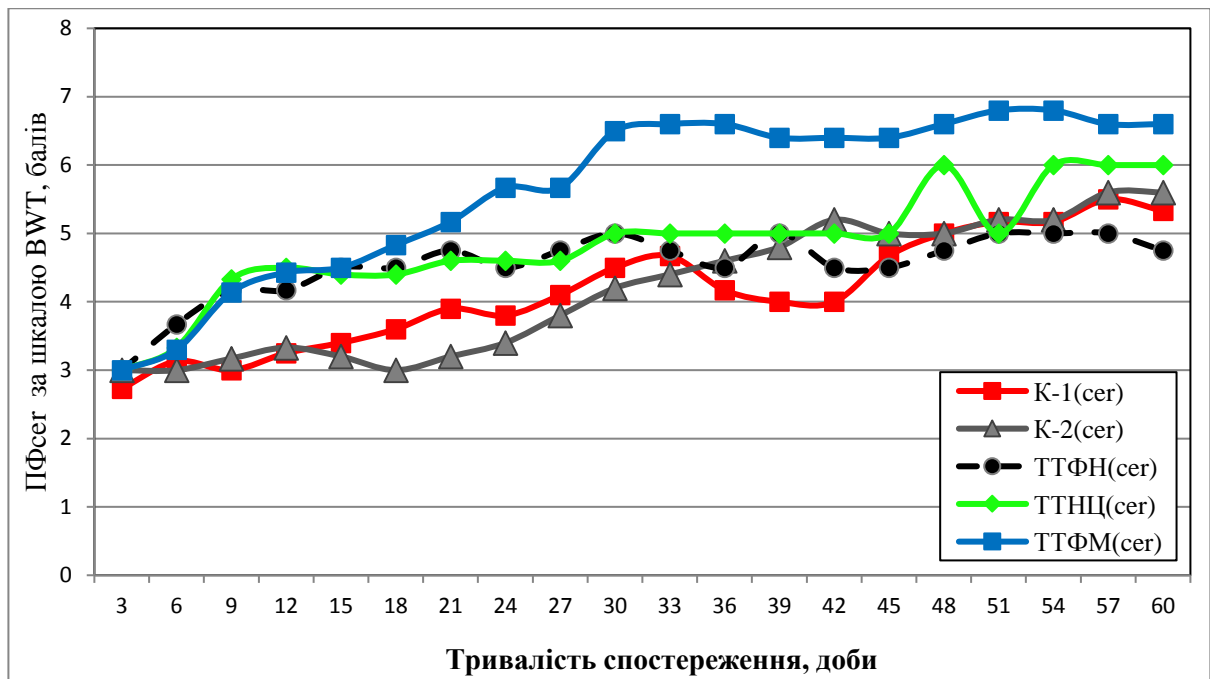
4.2.1. Динаміка мозочкової гіпотонії після травми мозочка.

Аналіз динаміки ПФ_{CER}, проведений у наших попередніх дослідженнях [104], засвідчив, що інтенсивність та результативність відновного процесу найнижча за умов виконання ТТФН у очищене через 7 діб ложе забиття кори мозочка, дещо вища у обох контрольних групах, істотно вища за умов ТТНЦ, максимальна на тлі виконання ТТФМ. Медіана Δ ПФ_{CER} у відповідних групах протягом загального

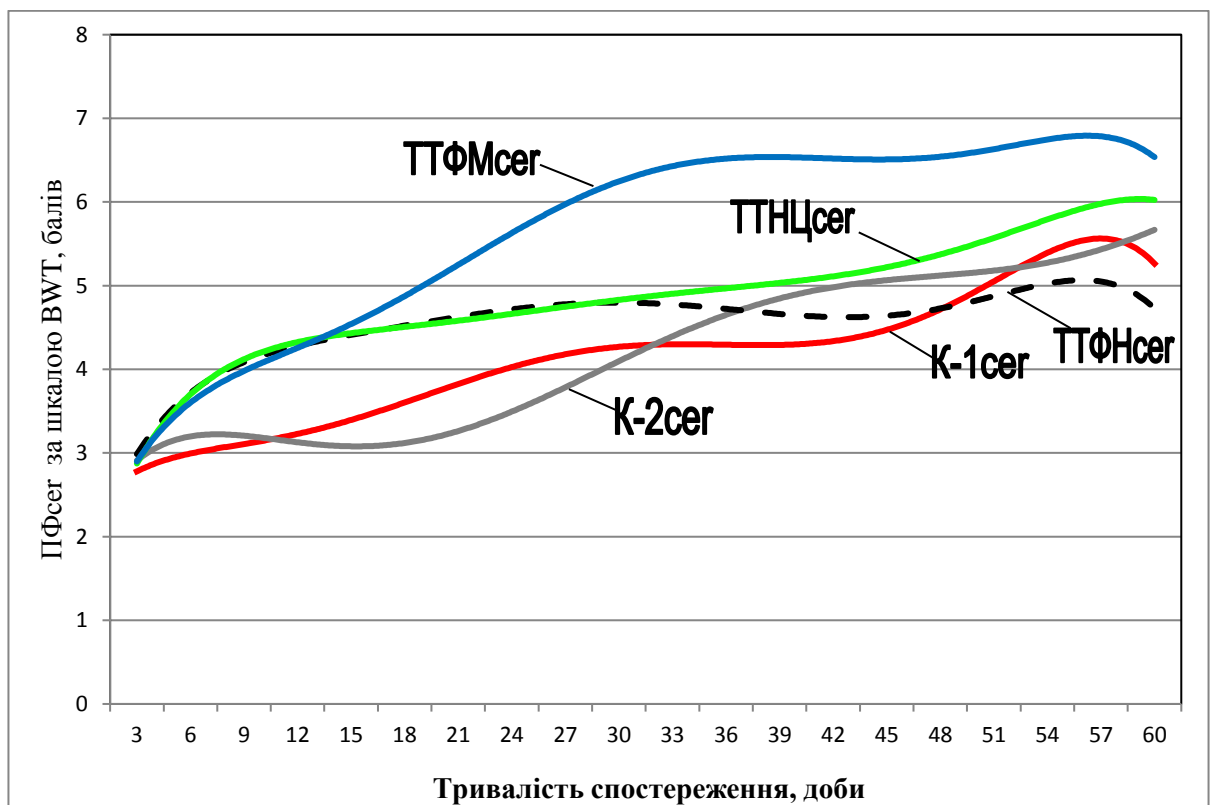
періоду спостереження склала, відповідно, 1.8, 2.1, 2.0, 2.0 та 2.5 бала BWT, середнє значення $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ станом на 60-ту добу — $(5,4 \pm 1,2)$, $(5,7 \pm 1,0)$, $(6,2 \pm 1,1)$, $(6,3 \pm 0,7)$ та $(6,6 \pm 0,5)$ бала BWT. Протягом 1–2-го тижня найвищий приріст $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ спостерігали на тлі ТТНЦ та ТТФН, протягом 3–4-го тижня — на тлі ТТФМ, протягом 2-го місяця — у контрольних групах та на тлі ТТНЦ. Останній момент відображає відомий факт [483] відтермінованої регенерації клітин Пуркіньє після аксонотомії. Аналіз динаміки зміни $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ у вибірках тварин з вірогідною симптоматикою гіпотонії (п. 2.5.4) виявив істотну різницю з означеними даними. У групі "К-1_{СЕР}" на 3-тю добу спостереження медіана $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ становила 2.7, на 30-ту — 4.5, на 60-ту — 5.33 бала BWT; протягом періоду спостереження значення $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ подвоювалося, причому суттєве збільшення спостерігали також і протягом другого місяця (на 0,8 бала BWT; рис. 4.30). Протягом 33–42-ї доби відмічали зменшення $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ з 4,7-ми до 4-х балів BWT, у подальшому — збільшення до кінця експерименту. Щодо $V_{\text{ПГ}}$ відзначали 2 максимуми — протягом 2–3-го та 6–8-го тижня спостереження (рис. 4.31 а). Рівня 4-х балів BWT тварини цієї вибірки досягали до кінця 4-го тижня, 5-ти балів (відсутність функціонально значимої гіпотонії) — лише на 7-му тижні.

У групі "К-2_{СЕР}" на 3-ю добу медіана $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ становила 3 бала BWT, на 30-ту — 4.2 бала, на 60-ту — 5,6 бала (рис. 4.30); протягом періоду спостереження $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ практично подвоювався, загальний приріст $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ протягом першого та другого місяця був рівновеликим (відповідно, 1,2 та 1,4 бала). При цьому протягом перших 18-ти діб експерименту $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ практично не змінювався, неухильне, поступове збільшення $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ зі сталою швидкістю відзначали починаючи з 21-ї доби. $V_{\text{ПГ}}$ протягом цього періоду коливалася у межах 0,5 (бала/б діб) з тенденцією до зменшення (рис. 4.31 а). Рівня 4-х балів $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ досягав до 30-ї доби, 5-ти балів — до 42-ї доби [484].

У групах "ТТФН_{СЕР}", "ТТНЦ_{СЕР}" та "ТТФМ_{СЕР}" динаміка $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ істотно різнилася. У групі "ТТФН_{СЕР}" на 3-тю добу медіана $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ становила 3 бала, на 30-ту — 5 балів, на 60-ту — 4,8 бала BWT (рис. 4.30, 4.31), протягом загального періоду спостереження $\text{ПФ}_{\text{СЕР}}$ збільшувався на 1,8 бала: протягом першого місяця

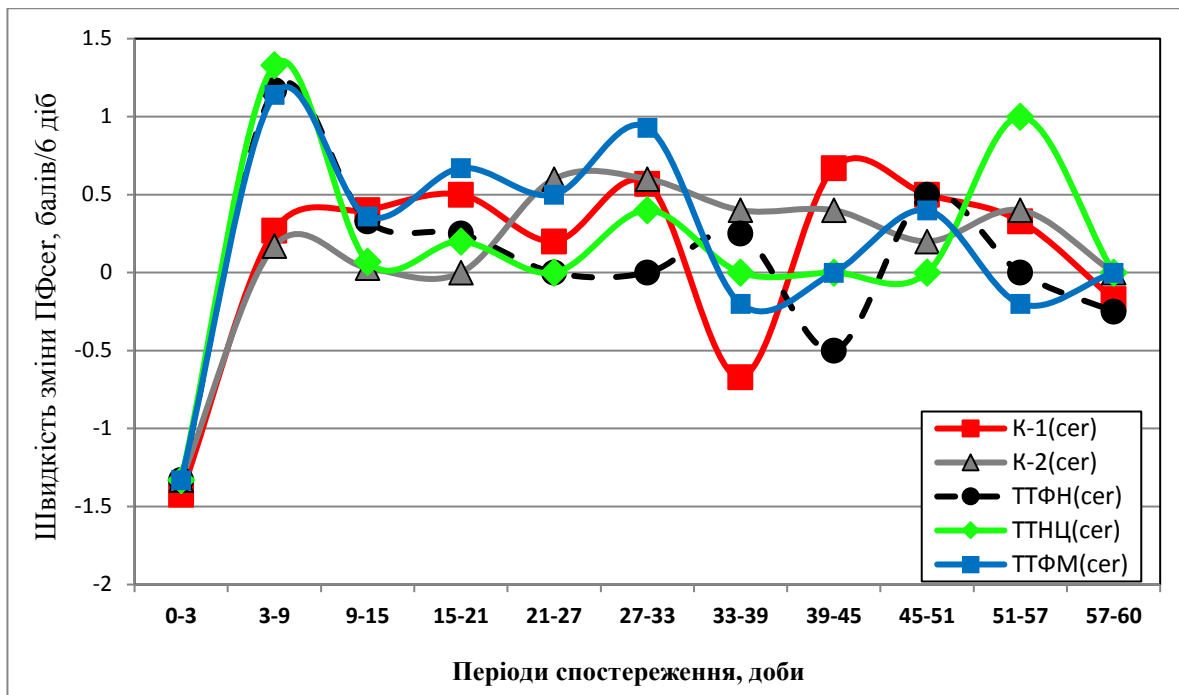


а

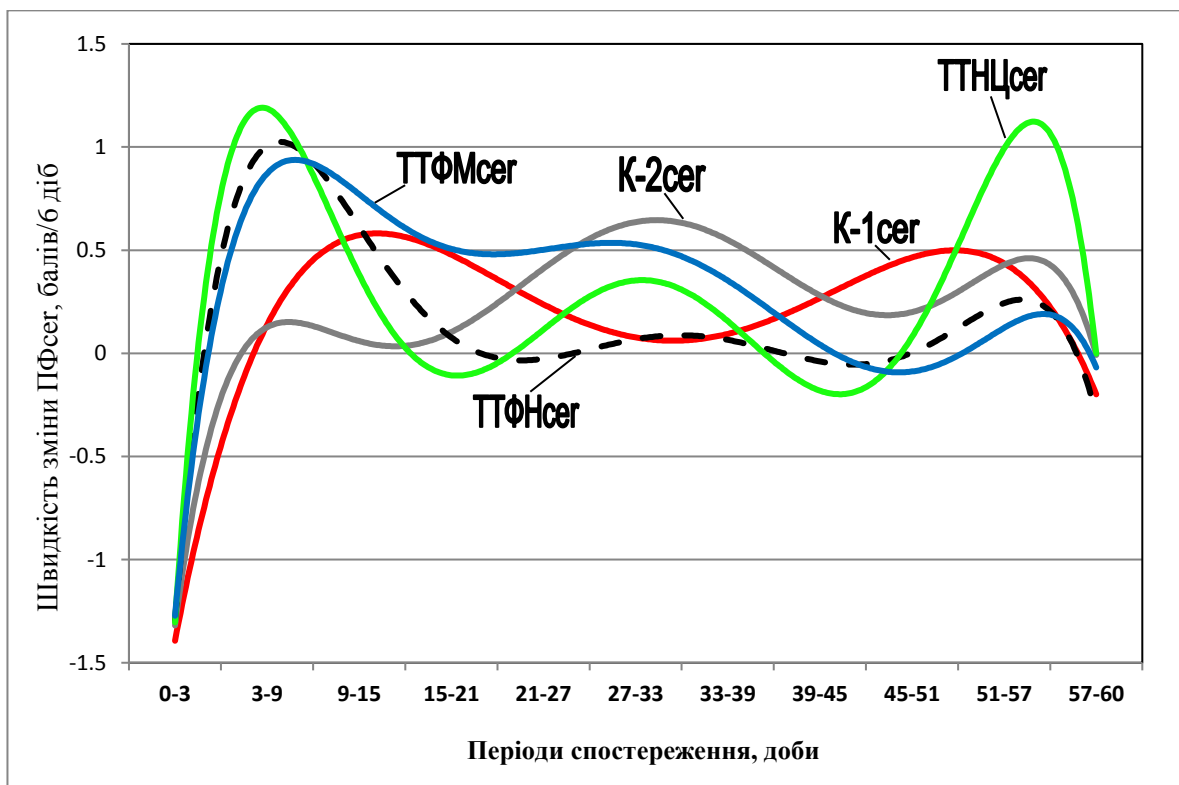


б

Рисунок 4.30 — *а*: динаміка відновлення функції статокординаторної сфери тварин з вираженою мозочковою гіпотонією, вибраних з кожної експериментальної групи (*а*; пояснення в тексті); *б* — поліномальна апроксимація первинних даних, міра полінома — *б* (позначення рядів аналогічне)



а



б

Рисунок 4.31 — Динаміка шестидобового приросту ПФ_{CER} у тварин з вираженою мозочковою гіпотонією, вибраних з кожної експериментальної групи (а); б – поліномальна апроксимація первинних даних, міра полінома — 6 (позначення рядів аналогічне)

— на 2 бала, протягом другого — коливався в межах 5-ти балів з тенденцією до зменшення. Найбільш інтенсивне збільшення ПФ_{CER} спостерігали протягом перших 9-ти діб експерименту (рис. 4.30, 4.31); протягом 9–27-ї доби відмічали менш інтенсивне збільшення ПФ_{CER} ($V_{ПГ} — 0,3$ (бала/6 діб)). Рівня 4-х балів ВWT тварини цієї групи досягали на 9-ту добу, 5-ти балів — на 30-ту [484].

Динаміка ПФ у вибірці з групи "ТТНЦ_{CER}" протягом першого місяця експерименту нагадувала виявлену для групи "ТТФН_{CER}" (рис. 4.30, 4.31), фази швидкого (3–9-та доба) та повільного (9–27-ма доба) збільшення ПФ_{CER} у цій вибірці більш чітко відмежовані у часі — протягом 9–15-ї доби значимий приріст ПФ_{CER} не виявляли (рис. 4.31 а). Рівня 4-х балів середній ПФ_{CER} групи досягав уже на 9-ту добу, 5-ти балів — ймовірно, після 30-ї доби [484].

Динаміка ПФ_{CER} у вибірці групи "ТТФМ_{CER}" протягом перших 2-ох тижнів нагадує виявлену для обох попередніх груп (рис. 4.30): станом на 3-тю добу медіана ПФ_{CER} складала 3 бала ВWT, на 15-ту — 4,5 бала. Фаза помірною збільшення ПФ_{CER} у групі обмежувалася 9-ю добою (рис. 4.30; 4.31 а), надалі відзначали неухильне збільшення ПФ_{CER} до кінця 1-го місяця на тлі зростання $V_{ПГ}$. Ця фаза різнилася від фази росту ПФ_{CER} у групах "ТТФН_{CER}" та "ТТНЦ_{CER}", передусім, з огляду на значення $V_{ПГ}$. У зв'язку з цим, станом на 30-ту добу спостереження медіана ПФ_{CER} у групі "ТТФМ_{CER}" склала 6,5 бала ВWT, суттєво перевищуючи показники інших груп. Рівня 4-х балів ВWT ПФ_{CER} досягав на 9-ту добу, 5-ти балів — на 21-шу. Протягом 2-го місяця спостерігали коливання ПФ_{CER} навколо значення 6,6 балів ВWT [484].

Загалом серед експериментальних груп виявлено 3 варіанти динаміки відновного процесу, що суттєво відрізняються протягом першого місяця спостереження: 1) рівномірний повільний приріст ПФ_{CER} протягом першого місяця спостереження ("К-1_{CER}", "К-2_{CER}"); 2) швидкий приріст ПФ_{CER} протягом першого тижня ("ТТФН_{CER}", "ТТНЦ_{CER}"); 3) інтенсивний приріст ПФ_{CER} протягом першого місяця ("ТТФМ_{CER}") — на тлі максимального розвою нейропластичного процесу. Найповільніше відновлення м'язового тону спостерігали у тварин групи "К-1_{CER}" (протягом 7-ми тиж) та "К-2_{CER}"

(протягом 6-ти тиж), у інших групах стан нормотонії констатували на 21-шу ("ТТФМ_{CER}") та 30-ту добу ("ТТФН_{CER}", "ТТНЦ_{CER}") експерименту [484].

4.2.2. Ймовірні механізми формування мозочкової гіпотонії у світлі уявлень про низхідну систему підтримання м'язового тону.

Мозочок тісно пов'язаний з руховими центрами стовбуру мозку. Існуючі дані свідчать, що нейрони кори мозочка можуть прямо проектуватись на мережі присінкових ядер (у складі нижньої ніжки); ряд ядер мозочка (передусім ядро вершини, зубчасте ядро та міжпозиційні ядра) відсилають впливи до ретикулярних ядер однойменної речовини стовбура мозку, присінкових ядер, червоного ядра та до спинного мозку [485]. Нажаль, на даний час медіаторна специфіка цих впливів залишається нез'ясованою; вірогідно, вони відіграють певну роль у формуванні тонічних впливів на мотонейрони спинного мозку, передусім через систему низхідних серотонінергічних (п. 1.4.2) та норадренергічних (п. 1.4.3) волокон.

Основний об'єм проєкцій кори мозочка формують гальмівні ГАМК-ергічні аксони грушоподібних нейронів, ядер мозочка — в основному збуджуючі волокна. Отже, при ізольованому ушкодженні популяції грушоподібних нейронів інтенсивність гальмівного впливу на нейрони ядер мозочка та вестибулярних ядер, ймовірно, зменшується, що означає збільшення їх впливу на систему підтримання м'язового тону. Однак, механічне ураження поверхні півкулі мозочка супроводжується формуванням вогнища травми, значно поширеного у глиб білої речовини [104, с. 139, 140] з високою ймовірністю залученням до патологічного процесу ядер мозочка, що обмежує їх активуючі впливи на стовбурові та спінальні відділи рухової системи. З іншого боку, у разі дистонії, тією чи іншою мірою пов'язаної з патологією мозочка, його видалення супроводжується зникненням симптоматики порушення м'язового тону [485], підтверджуючи припущення щодо можливості участі структур мозочка у формуванні продуктивних неврологічних розладів такого виду. І попри це,

можливий сценарій формування гіпотонії у відтермінованому періоді травми мозочка внаслідок появи популяції надмірно активних гальмівних (*ГАМК-ергічних*) проєкційних грушоподібних нейронів внаслідок пластичної перебудови локальних нейрональних мереж.

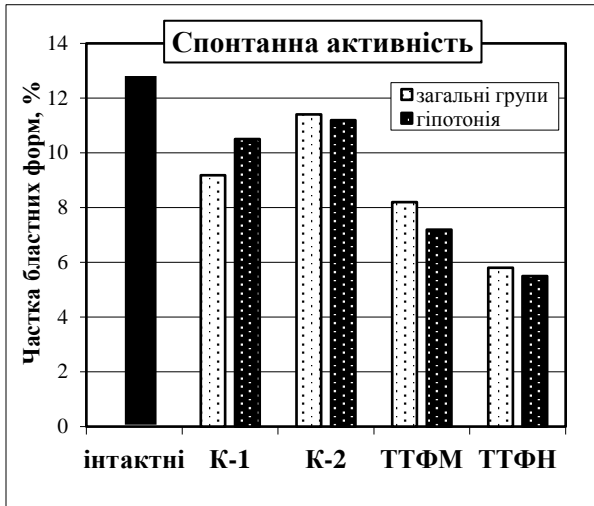
З'ясування питань цього кола потребує подальших досліджень місця мозочка у функціональній топології системи підтримання та оперантної регуляції тонуусу скелетних м'язів.

4.2.3. Імунологічні кореляти стану мозочкової гіпотонії.

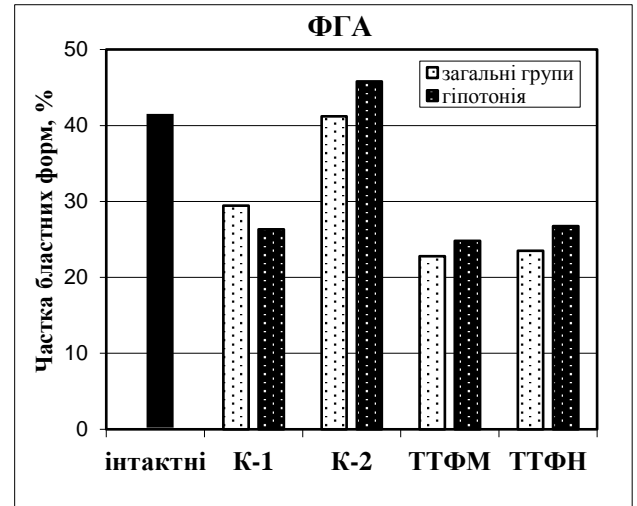
Відтворені у даному дослідженні варіанти тканинної нейротрансплантації на тлі травми мозочка чинять суттєвий вплив на динаміку імунної реактивності реципієнтних тварин [104]. Зокрема, виявлено пригнічення Th_1 -імунної відповіді на тлі ТТФМ у гострому та віддаленому періоді травми мозочка на тлі збільшення активності Th_2 -залежної відповіді, що нагадує дані, отримані для повторної ЧМТ [456]. При цьому титр антитіл до сукупного антигену сірої речовини мозку (САСРМ) збільшувався на 14-ту добу, поступаючись показнику контрольної групи, залишався підвищеним на 60-ту добу, переважаючи показник групи інтактних тварин та контрольних груп [104, с. 179–183]. За умови ТТФН титр антитіл до САСРМ на 60-ту добу достовірно перевищував такий у інтактних тварин та в усіх інших групах, що корелює з загостренням нейродегенеративного процесу внаслідок деконструкції новоутворених капілярів перифокальної зони [104, с. 173–187]. При цьому спостерігали прикінцевий регрес PF_{CER} , відсутній за умов ТТФМ. У той же час титр антитіл до нейронспецифічної енолази (НСЕ) станом на 60-ту добу експерименту зменшувався в усіх досліджуваних групах, найбільш виражено — у випадку ТТФМ, що відповідало елімінації додаткового джерела НСЕ — клітин трансплантатів. Ймовірно, аутоімунна агресія стосовно кори мозочка на тлі ТТФН та ТТФМ, виражена значними титрами антитіл до САСРМ, призводить до більш повільної, проте невідворотної загибелі нейронів реципієнтного мозку [104, с. 179–181].

Аналіз результатів імунологічного дослідження у групах "ТТФН_{CER}", "ТТНЦ_{CER}", "ТТФМ_{CER}", "К-1_{CER}" та "К-2_{CER}", свідчить про повну аналогію описаним тенденціям (рис. 4.32–4.34, табл. Б.2, Б.3) [457], дозволяє інтерпретувати особливості динаміки мозочкової гіпотонії у вказаних експериментальних групах у межах запропонованої [104, с. 183–189] патофізіологічної моделі впливу тканинної нейротрансплантації на перебіг травми мозочка. Модель ґрунтується на наступних припущеннях: 1) подібність спектру антигенів трансплантату і тканини реципієнтного мозочка спричиняє їх конкуренцію за антигенпрезентуючі та ефекторні ланки імунної системи; 2) ступінь вказаної подібності обумовлює інтенсивність персистентної аутоімунної агресії щодо тканини мозочка; 3) процес формування імунної відповіді на антигени мозочка чи трансплантату володіє латенцією; 4) наявність великої кількості фактору VEGF у трансплантаті визначає можливість не лише позитивного впливу на нейрони перифокальної зони, а й їх реперфузійного ураження [104, с. 183–189]. Згідно з цією моделлю, підтримуючи імунну агресію щодо тканини мозочка, трансплантат фетального мозочка уникає вираженого удару імунної системи, найбільш тривало продукуючи фактори позитивного впливу на нейропластичний процес [104, с. 173].

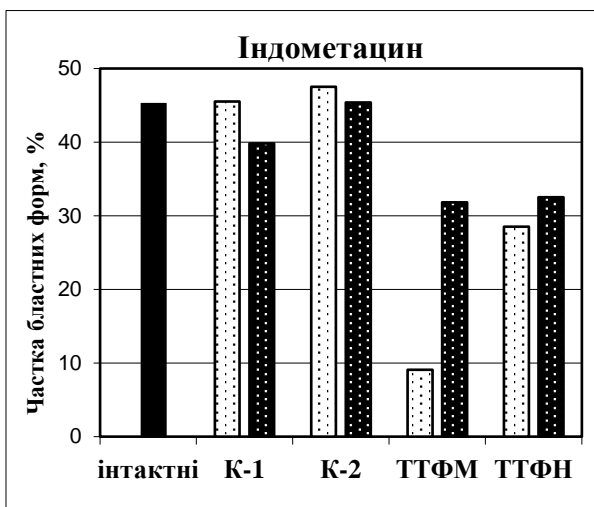
Регрес мозочкової гіпотонії залежить від реалізації нейропластичних реакцій, з точки зору молекулярно-генетичних механізмів — типових для усіх відділів нервової системи. Виходячи з цього, динаміка регресу мозочкової гіпотонії повинна у загальних рисах відповідати динаміці наростання саме тих компонентів м'язового тону після ХСМТ, які залежать від регенераційної супраспінальної інервації мотонейронів спинного мозку, тобто від пластичного перелаштування нейрональних мереж ураженої рухової системи. Інші патофізіологічні механізми впливу на тонус м'язів при ХСМТ видозмінюють цю базову динаміку, притаманну різноманітним мережевим нейрорегенераційним процесам. Отже аналіз паралелізму динаміки м'язового тону при ХСМТ та за мозочкової гіпотонії може висвітлити значення інших, не пов'язаних з нейропластичним процесом, компонентів патофізіології синдрому спастичності (див. розділ 7).



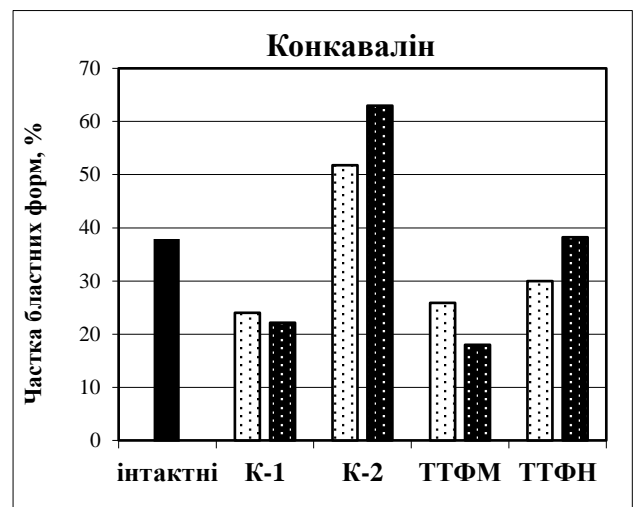
а



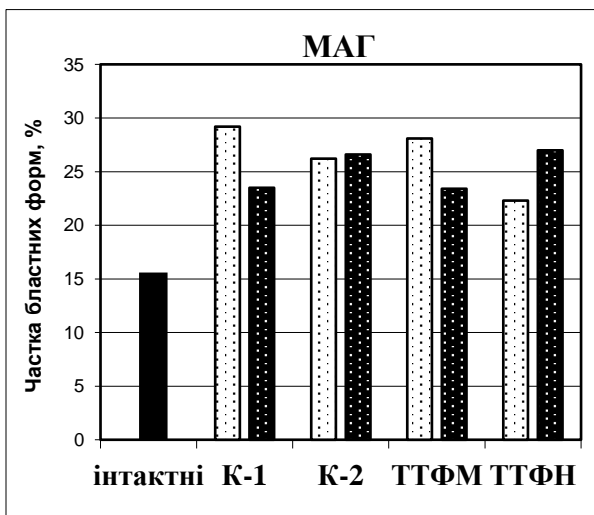
б



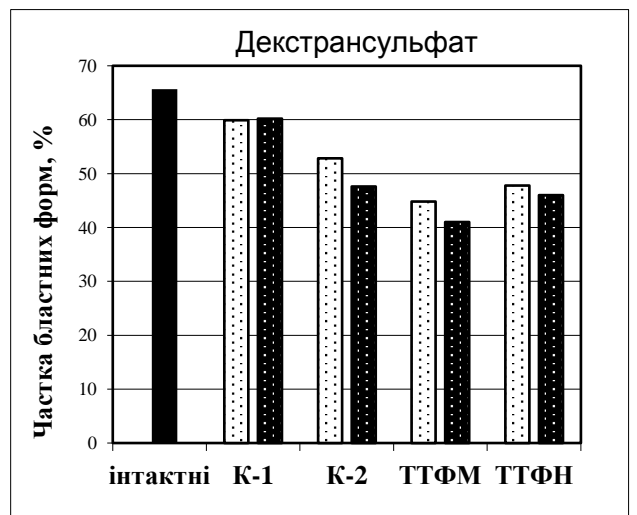
в



г



д



е

Рисунок 4.32 — Показники проліферативної активності лімфоцитів (*n. 2.8.1*) периферійної крові тварин з м'язовою гіпотонією у порівнянні з загальними експериментальними групами [1043 станом на 60-ту добу спостереження

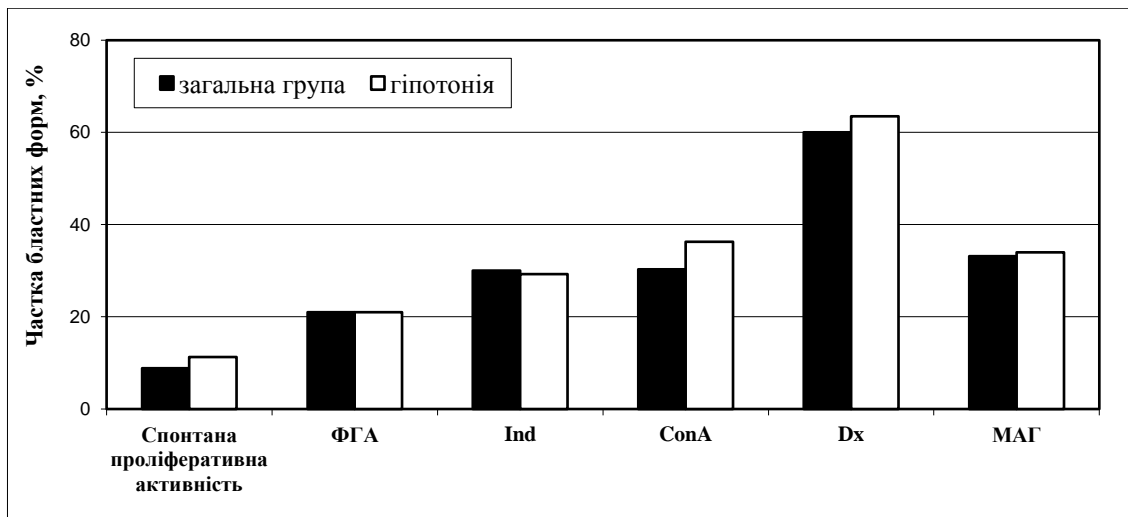
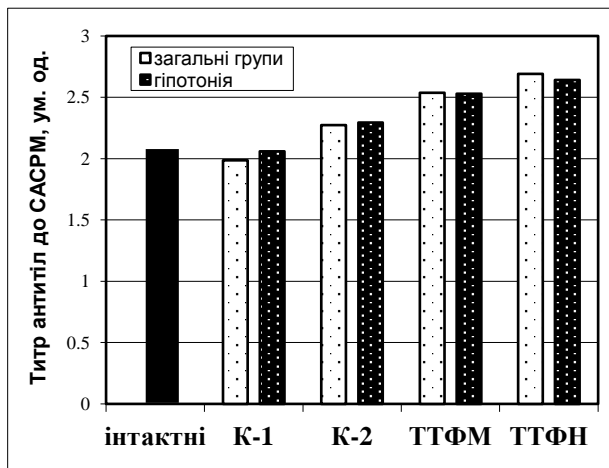
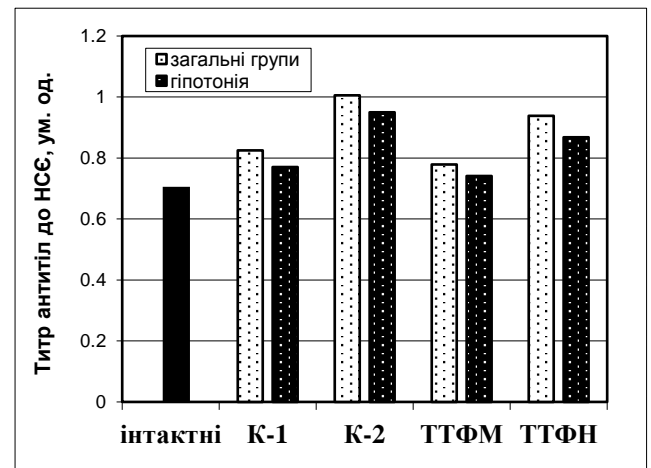


Рисунок 4.33 — Показники проліферативної активності лімфоцитів (п. 2.8.1) периферійної крові тварин групи "ТТНЦ_{СЕР}" у порівнянні з загальною експериментальною групою [104] станом на 60-ту добу спостереження



а



б

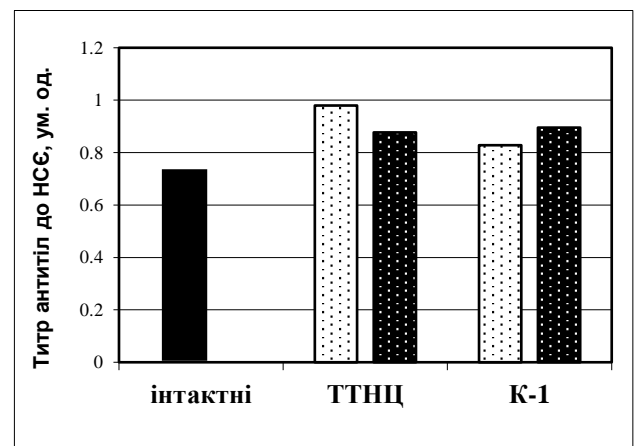
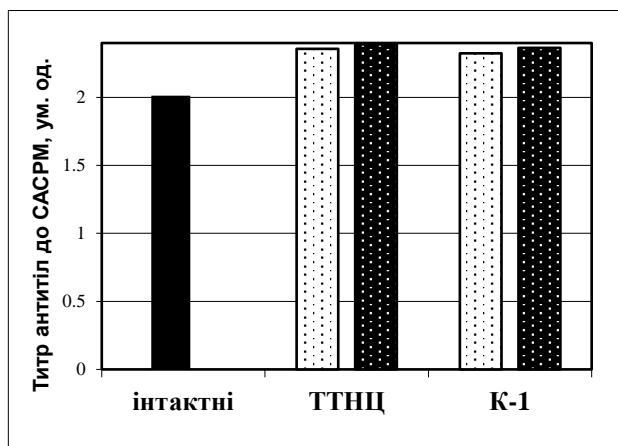


Рисунок 4.34 — Динаміка титрів антитіл до САСРМ та НСЄ у периферійній крові тварин з м'язовою гіпотонією у порівнянні з загальними експериментальними групами [104] станом на 30-ту (в, г) та 60-ту (а, б) добу спостереження

Висновки до розділу 4

1. На тлі посттравматичної спастичності спостерігають зміни мережевої активності у задньому розі: збільшення стимулюючого впливу на збуджувальні нейрони драглистої речовини, помірним зменшенням — на гальмівні; зміни електрофізіологічних властивостей дрібних нейронів спинномозкових вузлів нижче рівня травми на тлі спастичності можуть сприяти виявленій трансформації активності мереж заднього рогу.
2. За умов епідеміологічного та клінічного паралелізму, наявності мережевих зв'язків між нейронами поверхневих пластин заднього рогу та мотонейронами (*n. 1.4.7*), в умовах ХСМТ ймовірна реалізація спільного для хронічного больового синдрому та спастичності механізму — тривалого збільшення збуджувального компоненту у спінальних мережах системи ноцицепції.
3. У тканині інтактного спинного мозку наявний низький рівень мРНК триптофан-гідроксилази 2 та дофамін- β -гідроксилази; ЛПП призводить до зменшення рівня мРНК триптофан-гідроксилази 2 іпсилатерально, переносника моноамінів Slc18a2 контрлатерально, субодиниці AMPA-рецептора глутамату Gria3 — білатерально; виявлені зміни не корелюють з рівнем функції та спастичності задніх кінцівок.
4. Виконання латералізованої щадної ламінектомії без травми спинного мозку супроводжується значущим двобічним збільшенням експресії Gria2 у тканині спинного мозку нижче рівня травми.
5. Найменша швидкість відновлення м'язового тону при травмі мозочка характерна для тварин контрольних груп, найбільша — у випадку ТТФМ.
6. Показники активності клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді, описані для різних видів нейротрансплантації при травмі мозочка, у тварин з симптоматикою мозочкової гіпотонії характеризуються аналогічною динамікою.
7. ТТФМ найбільш суттєво стимулює регенерацію мозочка, регрес симптоматики гіпотонії; позитивний вплив реалізується, ймовірно, шляхом факторної стимуляції перебудови топології локальних нейрональних мереж.

РОЗДІЛ 5

СПАСТИЧНІСТЬ НА ТЛІ ТКАНИННОЇ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПІСЛЯ ТРАВМИ СПИННОГО МОЗКУ

Вступні зауваги

У розділі наведено результати дослідження синдрому спастичності на тлі відновних нейроінженерних втручань I-го покоління — трьох варіантів тканинної нейротрансплантації, виконаної у зоні ЛПП. Клітинна поліфенотиповість трансплантатів ускладнила інтерпретацію отриманих даних, обумовила використання спекулятивного підходу в окресленні патофізіологічних механізмів травматичного процесу на тлі нейротрансплантації. Наявність у складі тканини фетального мозочка та нюхової цибулини попередників, відповідно, глутамат- та ГАМК-ергічних нейронів дозволила оцінити участь кожної з цих медіаторних систем у маніфестації синдрому спастичності, виявити переваги та недоліки кожного з медіаторних фенотипів нервових клітин з огляду на можливе їх залучення до функціональної архітектури новітніх тканинно-нейроінженерних засобів відновного лікування ХСМТ (*n. 1.5.1*).

5.1. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг регенераційного процесу, маніфестацію спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку

5.1.1. Вплив ТТНЦ на розподіл та динаміку ПФ ЗІК.

Розподіл значень ПФ ЗІК у групі "ТТНЦ" на 16-ий та 26-ий тиждень спостереження (*рис. 5.1*) найбільшою мірою нагадує характерний для групи "ЛППΣ" (*n. 3.1.2*); виключення підгрупи з кращими результатами відновлення ру-

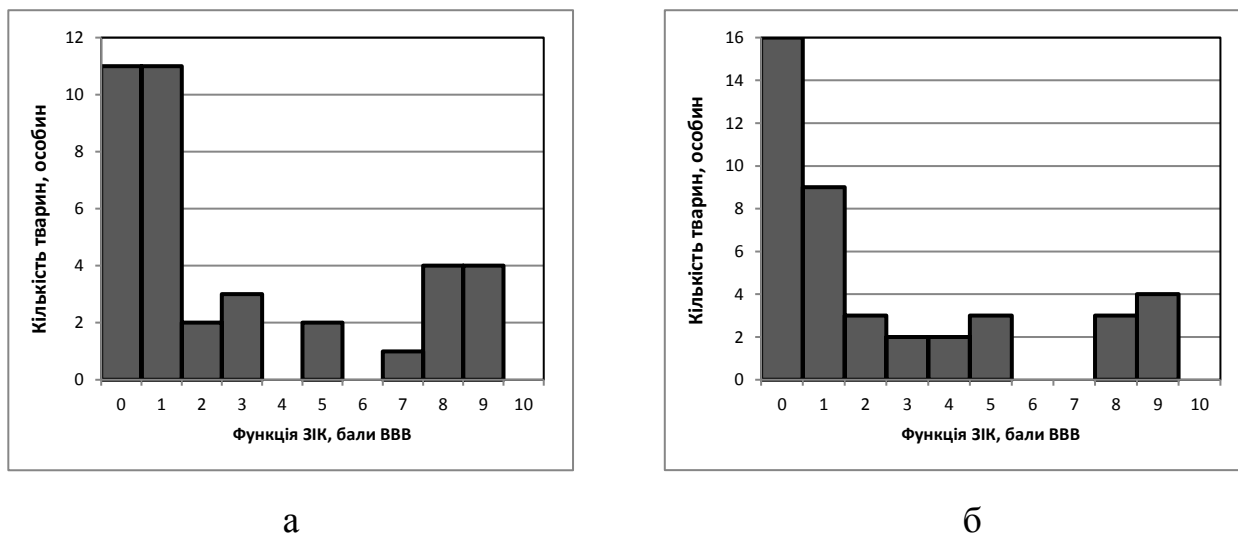


Рисунок 5.1 — Розподіл значень ПФ ЗІК у групі "ТТНЦ" на 16-му (а) та 26-му (б) тижні спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

хової функції не зменшує результативність, але деформує динаміку регенераційного процесу у групі [487]. Попри це, динаміка ПФ ЗІК у групі "ТТНЦ" суттєво відрізняється від описаної для груп "ЛПП Σ " та "ЛПП" (рис. 5.2, табл. В.1–В.3; п. 3.1.2). Протягом 1-го тижня реєстрували високе значення ПФ ЗІК ($(3,2 \pm 0,6)$ бала ВВВ; у групах "ЛПП" та "ЛПП Σ " — $(1,0 \pm 0,4)$ та $(1,5 \pm 0,3)$ бала ВВВ, відповідно; $p=0.007$, $p=0.006$). Статистично значуща різниця ПФ ЗІК на користь групи "ТТНЦ" утримувалася протягом 3-х ("ЛПП Σ ") та 5-ти ("ЛПП") тижнів спостереження. Протягом 2-го тижня виявляли достовірне збільшення ПФ ЗІК до максимуму — $(3,7 \pm 0,5)$ бала ВВВ; з 4-го тижня — повільне зменшення (протягом 6–7-го тижня — достовірне), стабілізацію на 7–12-му тижні ($(3,1 \pm 0,6)$ бала ВВВ) і подальше достовірне зменшення до кінця експерименту (26-ий тиждень; $(2,4 \pm 0,6)$ бала ВВВ). Починаючи з 20-го тижня спостереження ПФ ЗІК достовірно поступався показнику 1-го тижня. Перехрест значень ПФ ЗІК груп "ТТНЦ" та "ЛПП Σ " спостерігали в околі 8-го тижня спостереження [487].

Зважаючи на відсутність у сучасному науковому дискурсі досліджень результативності ТТНЦ, потребують пояснення наступні три ключові моменти

виявленої динаміки ПФ ЗІК у групі "ТТНЦ": **1)** достовірно високі значення на першому тижні спостереження у порівнянні з обома контрольними групами ("ЛПП Σ ", "ЛПП"); **2)** збільшення ПФ ЗІК протягом наступних 2-ох тижнів до максимуму; **3)** зменшення ПФ ЗІК до моменту завершення експерименту.

Рядом попередніх досліджень [51, с. 719–724] встановлено, що уже через 1 тиждень після імплантації у зону ЛПП прорегенеративного матриксу NG наявний рівновеликий стосовно виявленого для ТТНЦ позитивний функціональний ефект, пов'язаний, ймовірно, з антигеморагічними, імуні- та фібросупресивними властивостями імплантату. Зменшення об'єму та тривалості кровотечі у зоні ЛПП, вкорочення періоду прямого контакту тканини спинного мозку з ліквором обмежують імбібіцію прилеглих ділянок спинного мозку кров'ю,

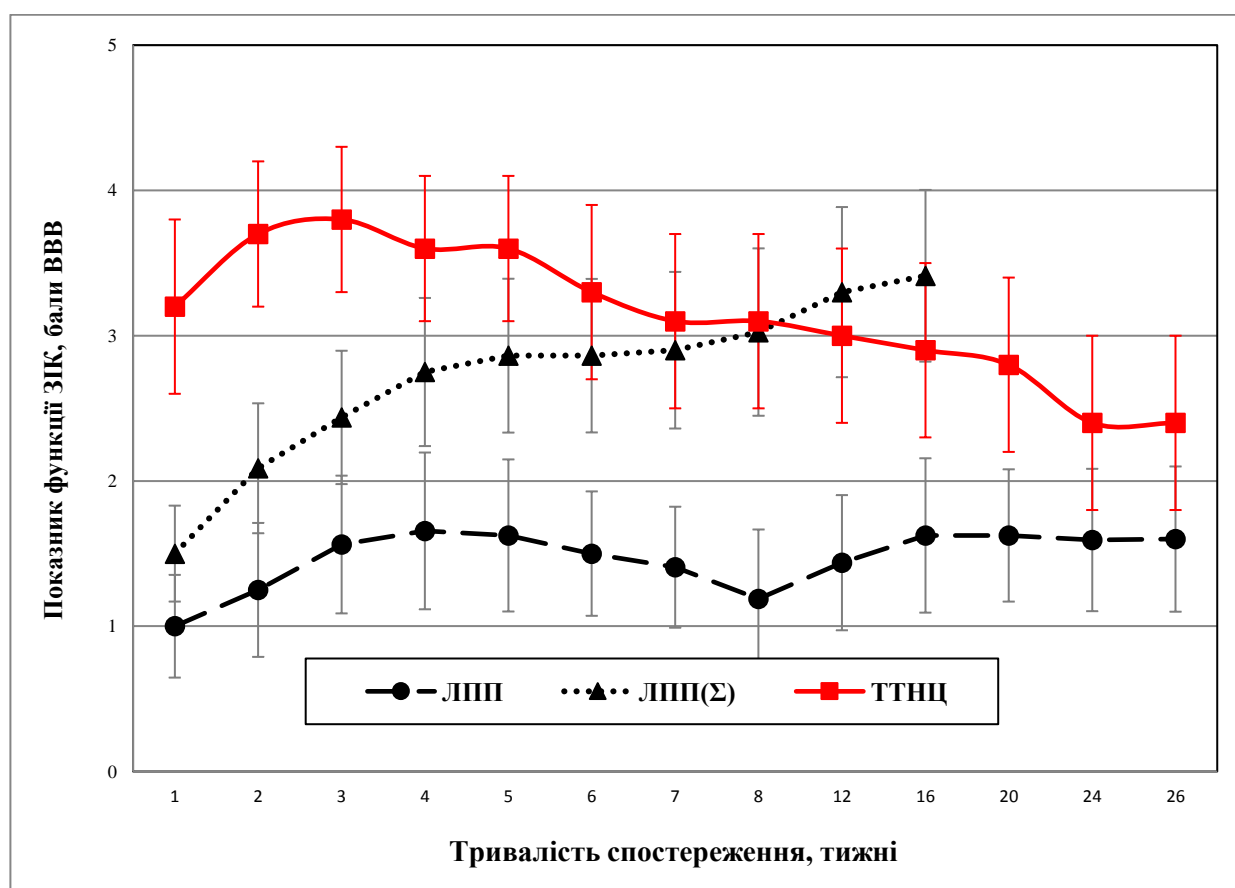


Рисунок 5.2 — Динаміка ПФ ЗІК у групах "ТТНЦ", "ЛПП Σ " та "ЛПП" протягом загального періоду спостереження (згідно із стандартизованою часовою шкалою; пояснення в тексті)

зменшують інтенсивність імунної відповіді, таксис імунокомпетентних клітин у тканину спинного мозку. Про ступінь подібності тканинних реакцій у цих двох експериментальних ситуаціях стверджувати важко, однак відомо, що НЦ є джерелом одного з нейропротекторних цитокінів — VEGF [488], що, ймовірно, є причиною швидкого (у межах 12-ти діб) позитивного впливу ТТНЦ на відновлення функції мозочка після його травматичного ураження [104, с. 183–189]; опосередкована цитокінами нейропротекція, швидка VEGF-залежна активація капілярогенезу [489] і налагодження перфузії у перифокальній зоні травматичного процесу є найбільш вірогідними факторами позитивного впливу ТТНЦ.

Ймовірно, незрілі нейрони та прогенітори НЦ впливають на перебіг травматичного процесу лише протягом раннього періоду травми: за умов ТТНЦ у очищене вогнище забиття мозочка персистенцію нейронального компоненту трансплантату виявляли протягом перших 4-ох тижнів, його подальше різке зменшення супроводжувалось активною сполучнотканинною реакцією [104, с. 142–143], уповільненням росту функції мозочка [104, с. 128–129]. Гліогенний (передусім, олігодендрогліальний) потенціал прогеніторів НЦ, продукція незрілими клітинами та прогеніторами нейропротекторних цитокінів може слугувати позитивним фактором регенераційного процесу, компенсувати вплив патологічних чинників у перифокальній зоні, сприяти ремієлінізації уцілілих волокон обох часток спинного мозку, проростанню регенеруючих низхідних аксонів, налагодженню альтернативних, полісинаптичних шляхів передачі збудження за участю пропріоспінальних нейронів (п. 1.1.3). Тривалість цих ефектів обмежується періодом персистенції нейрогенного компоненту трансплантату.

VEGF може спричиняти й ряд негативних ефектів у віддаленому періоді після ТТНЦ: форсований VEGF-залежний капілярогенез є однією з причин реперфузійного ураження у ранньому періоді фокальної ішемії мозку [355, 357], його штучне обмеження має позитивний ефект [355], новоутворені під дією аутогенних факторів (серед яких, безумовно, присутній VEGF) капіляри,

ймовірно, не володіють типовими для мозкової тканини бар'єрними функціями, що спричиняє відтерміноване аутоімунне ураження охопленої ними ділянки мозку; деконструкція ряду новоутворених судин у віддаленому періоді супроводжується явищами вторинного ішемічного ураження [104, с. 183–189; 687].

Ще однією підвалиною двофазності впливу ТТНЦ є медіатор-продукуюча активність клітин трансплантату. Нейрогенний апарат НЦ налаштований на продукцію нейронів, в основному, гальмівного фентотипу (*п. 1.5.2*). Якщо незрілі клітини мають здатність мігрувати у товщі реципієнтної тканини [601], резонно пов'язувати відтермінований позитивний ефект НЦ щодо ПФ ЗІК (*в період 2–4-го тижня*) також і з антиспастичними та антиалгічними впливами (*п. 5.1.2*). У такому випадку, поступова утилізація новоутворених ГАМК-ергічних нейронів призводить до збільшення спастичності, відтак — обмеження рухової активності паретичної кінцівки. Прогресування больового синдрому обумовлює анталгічну мінімізуючу деформацію пристосувального рухового стереотипу, сформованого на попередньому етапі регенераційного процесу за участю рухових одиниць із вцілілою чи новоналагодженою супраспінальною інервацією. На нашу думку, наявність чіткого негативного впливу прогресії синдрому спастичності (*п. 5.1.2*) на рівень рухової активності за означених експериментальних умов свідчить, що ранній позитивний вплив ТТНЦ не продовжується у потенціювання тривалих нейропластичних механізмів регенерації спинного мозку, зокрема довготраекторного росту нервових волокон.

5.1.2. Вплив ТТНЦ на розподіл та динаміку ПС ЗІК, частоту розвитку хронічного больового синдрому.

Аналіз розподілу значень ПС ЗІК у групі "ТТНЦ" на різних термінах спостереження нагадує характерний для групи "ЛПП" (*п. 3.4.3*); на 8-му та 26-му тижні переважає частка тварин з показником у 1–2 та 4 бали за шкалою Ashworth (*рис. 5.3*), що відповідає двом підгрупам — з кращими та гіршими показниками

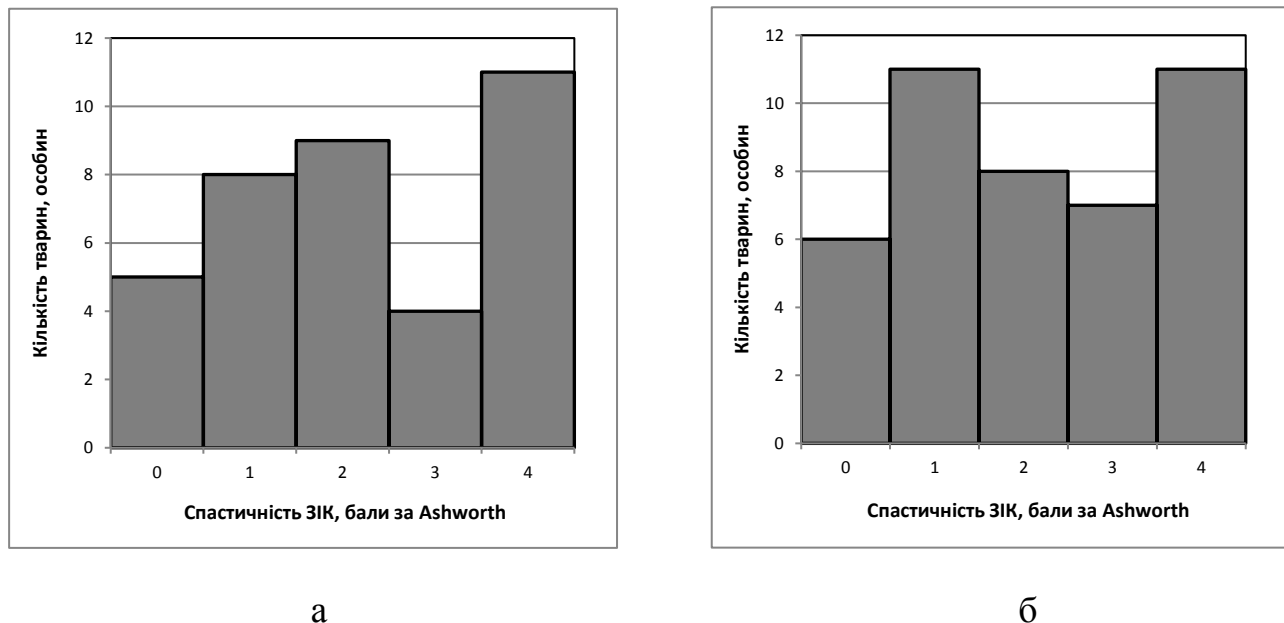


Рисунок 5.3 — Розподіл значень ПС ЗІК у групі "ТТНЦ" на 8-му (а) та 26-му (б) тижні спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення ПС ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

відновлення [8, 9].

Динаміка ПС ЗІК у групі "ТТНЦ" нагадує описану для групи "ЛПП" (рис. 5.4, табл. В.4–В.6; п.3.4.3). У період 1–5-го тижня спостерігали достовірно збільшення показника до $(1,5 \pm 0,1)$ бала Ashworth (проти $(1,9 \pm 0,3)$ бала групи "ЛПП", $p=0,14$), наступну фазу значного приросту відмічали протягом 6–8-го тижня (від $(1,4 \pm 0,2)$ до $(2,2 \pm 0,3)$ бала, різниця між значеннями вздовж вказаного періоду достовірна: $p=0,002$, $p=0,037$). Впродовж 9–20-го тижня спостерігали достовірно зменшення ПС ЗІК до $(1,9 \pm 0,2)$ бала Ashworth, далі — збільшення до $(2,2 \pm 0,2)$ бала (26-й тиждень). Середнє значення ПС ЗІК у групі "ТТНЦ" протягом усього періоду спостереження поступалося показнику групи "ЛПП", достовірно відрізнялося на 2-му тижні — $(0,4 \pm 0,1)$ проти $(0,8 \pm 0,1)$ бала Ashworth ($p < 0,01$). На 4, 6, 7-му та 20-му тижні фіксували максимальну фактичну різницю ПС ЗІК між групами ($p=0,09$; $p=0,07$; $p=0,05$ та $p=0,09$, відповідно) [8, 9].

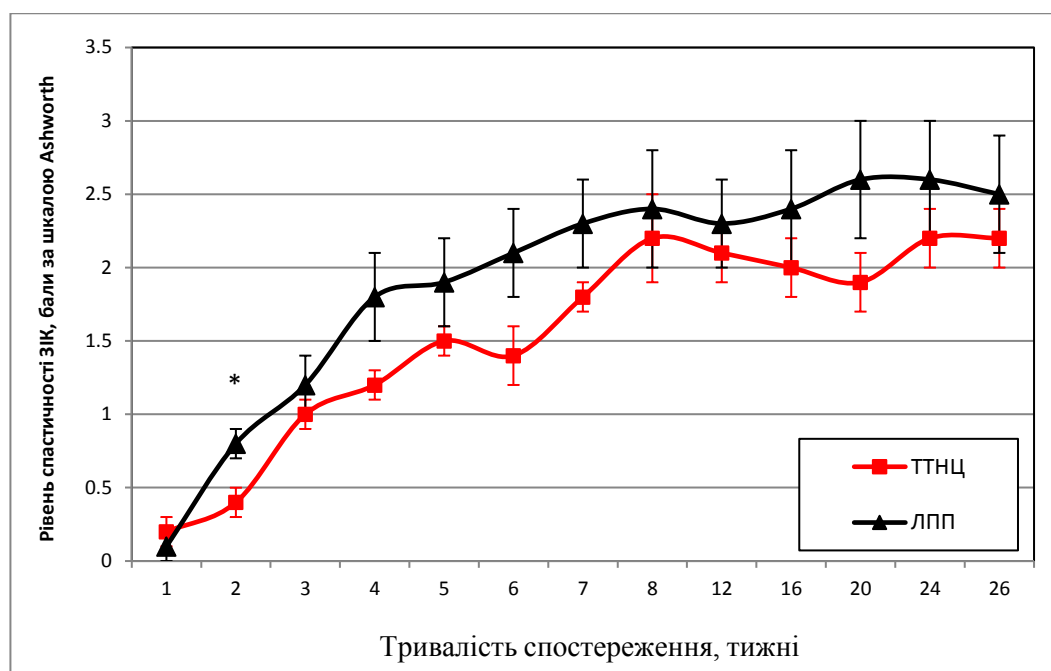
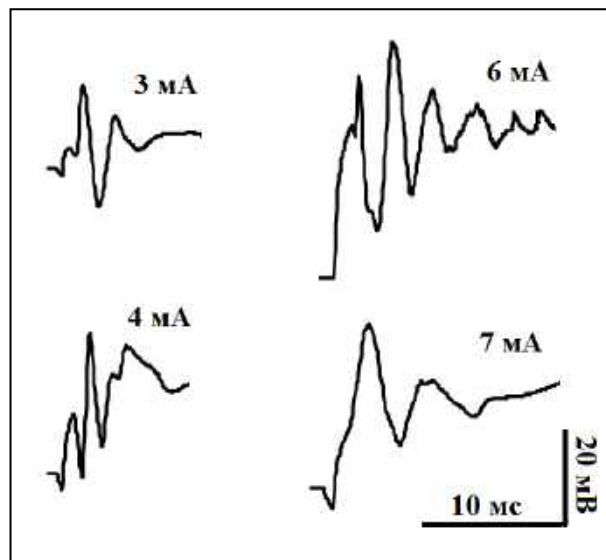
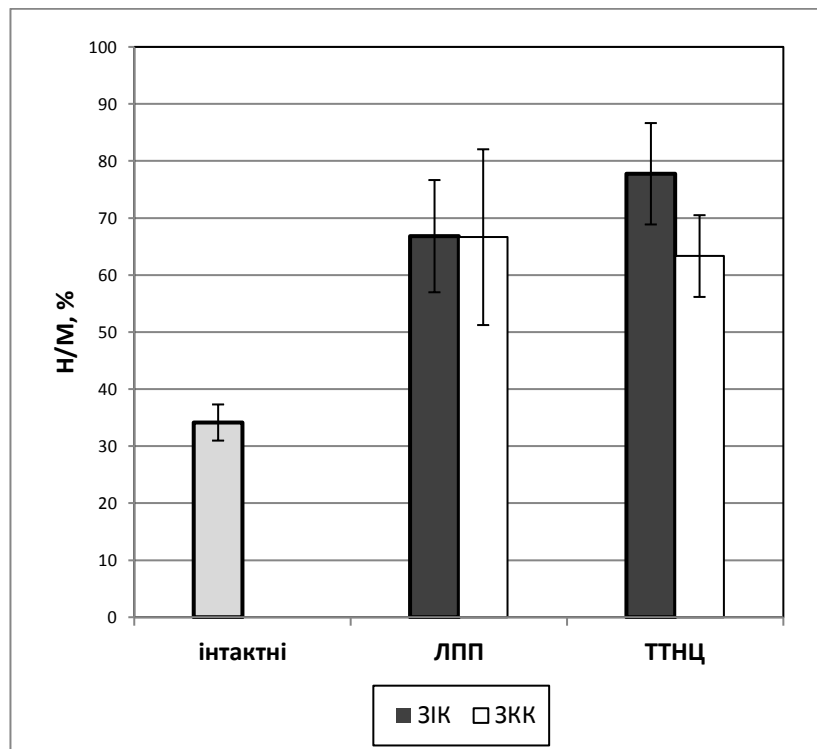


Рисунок 5.4 — Динаміка середнього значення ПС ЗІК у групах "ТТНЦ" та "ЛПП" впродовж загального періоду спостереження (згідно із стандартизованою часовою шкалою). *Примітка: різниця між групами достовірна

Порівняння середніх по групі значень амплітуди М- та Н-відповіді для ЗІК та ЗКК станом на 26-ий тиждень експерименту (рис. 5.5, табл. В.7–В.9) виявило достовірну різницю лише для амплітуди М-відповіді у групі "ТТНЦ" ($n=19$; $p=0,017$). Для амплітуди М-відповіді статистично значущу різницю ($p<0,0001$) виявляли при порівнянні значень групи інтактних тварин (група № 6, табл. 2.1) та ЗІК і ЗКК тварин групи "ТТНЦ", для Н-відповіді досліджуваного м'яза ЗКК — при порівнянні значень груп "ЛПП" та "ТТНЦ" ($p=0,028$). Величина Н/М-індексу для досліджуваного м'яза ЗІК та ЗКК у групі "ТТНЦ" склала, відповідно, $(77,8\pm 8,9)$ % та $(63,3\pm 7,2)$ %, достовірно відрізнялася від значення групи інтактних тварин (п. 3.2); різниця величини Н/М-індексу при порівнянні груп "ЛПП" та "ТТНЦ" між собою для ЗІК та ЗКК — недостовірна, що відповідає результатам моніторингу ПС ЗІК на цьому ж терміні спостереження [8].



а



б

Рисунок 5.5 — *а*: Показові електронейроміограми, реєстровані у литковому м'язі ЗІК тварин групи "ТТНЦ", станом на 26-ий тиждень спостереження;

б: Величина Н/М-індексу для ЗІК та ЗКК тварин груп "ЛПП", "ТТНЦ" та інтактних тварин на вказаному терміні спостереження. Різниця між показниками груп "ЛПП", "ТТНЦ" і групою інтактних тварин — статистично значуща; різниця показників ЗІК та ЗКК у межах кожної з груп, а також між групами "ЛПП" та "ТТНЦ" — недостовірна

Під час дослідження тонусу м'язів ЗІК у значної кількості ($n=20$) тварин групи "ТТНЦ" відмічали гіперрефлексію м'язів-згиначів та привідних м'язів стегна (з 2-го тижня), що трансформувалася у стійку спастичність (протягом 2-го місяця) та привідну згинальну контрактуру у кульшовому, меншою мірою — колінному суглобі (до 24-го тижня). Натомість, у литковому м'язі та на рівні надп'яtkово-гомiлкового суглобу загалом, у цей період переважали явища периферичного парезу, які поступово, протягом 3-го місяця набували ознак вираженої спастичності. Виявлена особливість неординарна, зважаючи на розташування мотонейронів, що інервують вказані групи м'язів, відносно зони ЛПП: мотонейрони литкового м'язу (зосереджені переважно у сегментах L_4-S_2), розташовані каудальніше, ніж мотонейрони передньої та бічної (L_1-L_4 ; приведення стегна, згинання у кульшовому суглобі) і навіть задньої (L_4-S_1 ; згинання у колінному суглобі, розгинання стегна¹) групи м'язів стегна, тому інтерпретації феномену у контексті уявлень щодо патофізіології тканинних реакцій та змін гемоперфузії у перифокальній зоні травми є малопродуктивними і, окрім прямих заперечень, підважуються фактом відсутності подібної динаміки синдрому спастичності у жодній з досліджуваних нами експериментальних груп.

У решти ($n=14$) тварин групи "ТТНЦ" до кінця першого місяця експерименту відмічали явища спастичності у надп'яtkово-гомiлковому суглобі ($n=7$) або розгинальні автоматизми у межах надп'яtkово-гомiлкового та колінного суглобів ($n=7$) при різкому піднятті тазового кінця тулуба тварини за хвостовий кінець (проба 'lift up') [8].

У переважної більшості тварин після ОПІ виявляють спінальну дизрефлексію у вигляді посилення простих рухових відповідей кінцівок на температурні та механічні подразники (п. 3.3). Корелятом тяжкого больового синдрому є, як і у людини, поведінкова активність тварини, спрямована на ідентифікацію та усунення вогнища регіонарного болю (п. 3.3). У групі "ТТНЦ" виявлено 5 випадків доконаної аутофагії (14,7 %; наприкінці 2-го місяця ($n=1$), у

¹ У цьому випадку задіяні меншою мірою: розгинання стегна у означених тварин не спостерігали, спастичність згиначів колінного суглобу виражена помірно.

період до 22-го тижня ($n=4$), 4 випадки виразних трофічних змін ЗІК, характерних для передаутофагічного стану (11,8 %; верифікація на 22-му тижні), — загалом, 9 випадків (26,5 % тварин групи), які можна трактувати як стан тяжкого больового синдрому або продуктивного сенситивного розладу. Для більшості тварин цієї категорії характерна описана вище динаміка м'язового тону протягом перших 2-ох місяців експерименту: в'ялий парез у дистальних відділах ЗІК, спастичний — у проксимальних. Для порівняння зазначимо, що у групі "ЛШП" доконану аутофагію виявляли у трьох тварин (на 10-му ($n=1$) та 22-му ($n=2$) тижні; 18,8 %). Жодного випадку трофічних змін кінцівки без аутофагії протягом періоду спостереження виявлено не було [8, 9].

Дані щодо впливу нейротрансплантації на розвиток синдрому спастичності при спінальній травмі — обмежені [431], стосовно впливу на перебіг больового синдрому — фрагментарні, інколи контрверсійні. Так, виявлено проальгогенний вплив алогенних НСК спинного мозку [433] на моделі забиття спинного мозку дорослого щура, відсутність ефекту ксеногенних НСК щодо розвитку термальної та механічної гіперрефлексії при ХСМТ у клініці [434], антигіперальгетичний ефект трансплантації НСК на моделі повного перетину спинного мозку [437]. Антиальгогенний ефект мезенхимальних стовбурових клітин виявляли на моделі ОПП [435], компресійної травми у нижньогрудному відділі спинного мозку щура [436], у клініці [438]. У більшості випадків антиальгогенний ефект трансплантованих клітин пов'язують із впливом на патологічну пластичність мереж заднього рогу [433] (*n. 1.4.6*), розвиток проальгогенних молекулярних каскадів [436], експресію окремих цитокінів, приміром, BDNF [437].

На нашу думку, ранній прояв продуктивних рухових розладів у групах м'язів, що інервуються мотонейронами близьких до вогнища трансплантації сегментів спинного мозку (L_1-L_3), може бути пов'язаний з тимчасовою персистенцією у тканині трансплантату глутаматергічних мітральних та пучкових (*'tufted'*) клітин [327]. Серед популяції нейронів НЦ присутні також численні ГАМК-ергічні інтернейрони гранулярного шару, однак їх популяція в нормі потребує постійного поповнення [327]. Враховуючи умови, в які потрапляють нейрогенні клітин НЦ

після трансплантації, їх вірогідну міграцію у реципієнтну тканину спинного мозку, можна припустити, що основною медіатор-продукуючою популяцією трансплантату протягом перших тижнів після ТТНЦ є група глутаматергічних проєктивних нейронів НЦ.

Міграція нейрональних, у переважній більшості — про-ГАМК-ергічних (*n. 1.5.2*) прекурсорів НЦ [307, 434] із вогнища трансплантації може бути причиною колонізації спинного мозку ГАМК-продукуючими клітинами, тобто дистантного антиспастичного впливу на каудальні групи мотонейронів, що не абортуються глутаматергічними ефектами трансплантату. Нейрогенні клітини, трансплантовані у спинний мозок, з тією ж інтенсивністю мігрують і у ростральному напрямку [307, 434], однак тут, за наявності нормального спектру супра- та інтраспінальних зв'язків, їх вплив на м'язовий тонус, ймовірно, урівноважується і, окрім іншого, на даний час позбавлений верифікації: методичний арсенал виявлення рухової активності міжреберних м'язів у експериментальних тварин відсутній.

Враховуючи звичну обмеженість тривалості життя новоутворених нейронів — нащадків нейрогенних клітин НЦ — слід очікувати виснаження щойно описаного спекулятивного механізму їх антиспастичного ефекту, відтак — наростання м'язового тонусу у дистальних відділах ЗІК (*див. рис. 5.4*). Враховуючи, що у запропонованій патофізіологічній моделі ГАМК-ергічні прекурсори чинять водночас і антиалгічний вплив, зменшення їх популяції неодмінно позначатиметься на маніфестації больового синдрому саме у тих тварин, де такого роду сценарій мав місце, тобто у тварин з виявленою особливою динамікою синдрому спастичності у дистальних відділах ЗІК протягом перших двох місяців після травми.

5.2. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на перебіг регенераційного процесу, маніфестацію спастичності та хронічного болювого синдрому при травмі спинного мозку

5.2.1. Вплив ТТФМ на розподіл та динаміку ПФ ЗІК.

Розподіл значень ПФ ЗІК у групі "ТТФМ" на 16-ий та 26-ий тиждень спостереження певною мірою нагадує виявлений для групи "ТТНЦ" (рис. 5.1, 5.6) [490]. На відміну від груп "ЛПП" та "ЛПП Σ ", станом на 16-ий тиждень спостерігали нормальний розподіл значень ПФ ЗІК тварин з гіршими показниками відновлення, що свідчить про обмеження патологічних тканинних реакцій, які деформують ймовірнісний характер показника повноти перетину волокон іпсилатеральної частини спинного мозку (п. 3.1.1). Виключення тварин з кращими показниками відновлення зменшує результативність відновного процесу у групі "ТТФМ", однак не деформує його динаміку [490].

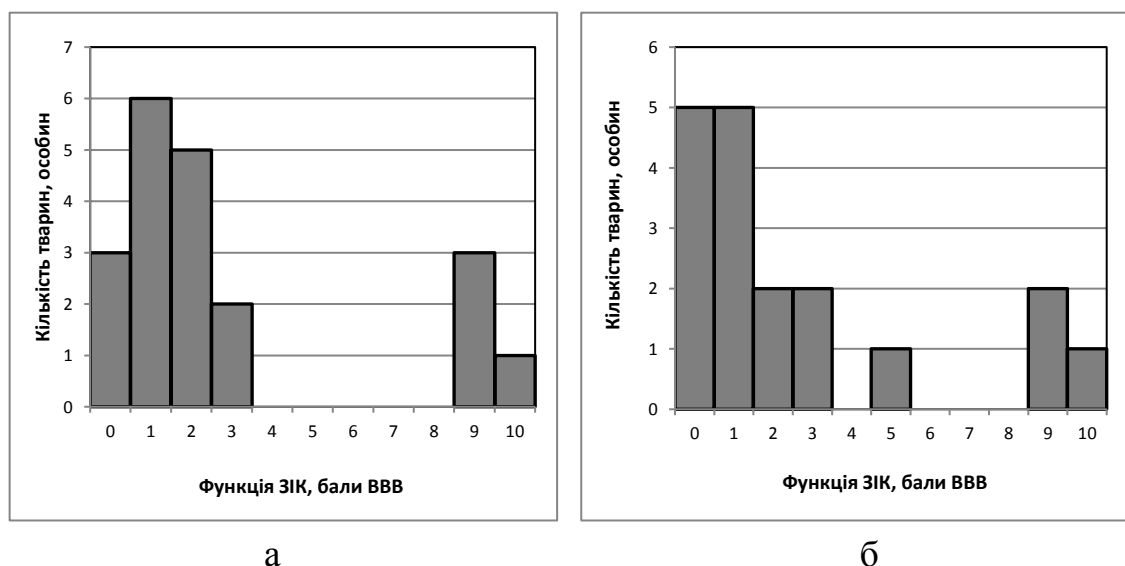


Рисунок 5.6 — Розподіл значень ПФ ЗІК у групі "ТТФМ" на 16-му (а) та 26-му (б) тижнях спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

Динаміка ПФ ЗІК у групі "ТТФМ" характеризувалася відсутністю прогресивності (рис. 5.7, табл. В.10–В.12): впродовж усього експерименту величина ПФ ЗІК коливалася в інтервалі (3–3,6) балів ВВВ. Станом на 7-му добу ПФ ЗІК складав $(3,6 \pm 0,8)$ бала ВВВ, достовірно переважаючи значення групи "ЛПП" ($p=0,007$) та "ЛПП Σ " ($p=0,01$). Статистично значуща різниця з показником групи "ЛПП" зберігалася до кінця 2-го тижня, її зникнення у період 3–5-го тижня відбувалось на тлі зменшення ($p>0,05$) значень ПФ ЗІК групи "ТТФМ" та збільшення ($p<0,05$) ПФ ЗІК групи "ЛПП". Протягом 6–8-го тижня відмічали перевагу ($p<0,05$) ПФ ЗІК групи "ТТФМ" над групою "ЛПП" на тлі одночасного зменшення ($p>0,05$) та збільшення ($p>0,05$) значень ПФ ЗІК групи "ЛПП" та "ТТФМ", відповідно [490].

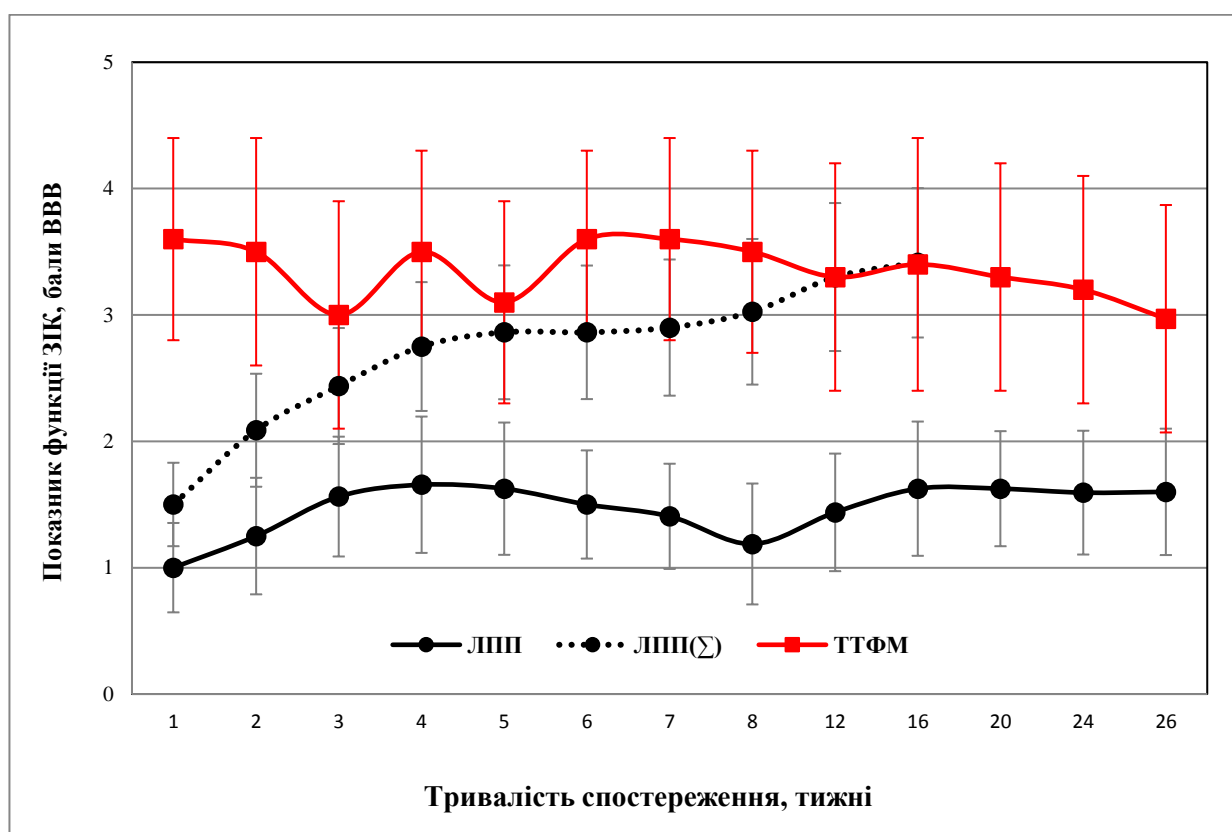


Рисунок 5.7 — Динаміка ПФ ЗІК у групах "ТТФМ", "ЛПП Σ " та "ЛПП" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; пояснення в тексті)

Станом на 12-ий та 16-ий тиждень реєстрували рівновеликі значення ПФ ЗІК у групах "ТТФМ" та "ЛППΣ" (відповідно, $(3,3 \pm 0,9)$ та $(3,4 \pm 1,0)$ бала ВВВ), станом на 26-ий тиждень ПФ ЗІК у групі "ТТФМ" склав $(2,97 \pm 0,9)$ бала ВВВ, недостовірно поступаючись значенню на 1-му тижні спостереження та значенню групи "ЛПП". Протягом усього експерименту досто вірної різниці з ПФ ЗІК групи "ТТНЦ" не виявляли, мінімальне значення $p=0,228$ фіксували на 8-му тижні спостереження [490].

Для імплантації у зону ЛПП макропористого гідрогелю NG чи виконання ТТНЦ характерний ранній достовірний позитивний вплив на ПФ ЗІК (*n. 5.1.1*), пов'язаний, ймовірно, з рядом нівелюючих вторинну альтерацію механізмів. Тканина фетального мозочку на пренатальному терміні гестації (E18) містить гамму нейротропних факторів росту (*ефрини, семафорини, нетрини, представники сімейств FGF, Wnt та BMP, білки Shh, PDGF та VEGF*) [323, 324] (*n. 1.5.2*). На моделі забиття мозочка з відтермінованою ТТФМ встановлено факт персистенції протягом 1–2-ох місяців у трансплантаті клітин нейрогенного фенотипу [104, *с. 143*], що визначає часові рамки значимого впливу ТТФМ на травматичний процес. Функціональна обмеженість ефекту ТТФМ свідчить про відсутність позитивного впливу на найбільш складні види нейропластичного процесу після ХСМТ — довготраекторний ріст супра- та пропріоспінальних нервових волокон, результат якого проявляється у проміжному періоді (*n. 1.1.2*) травми [51, *с. 735–737*].

Іншим можливим механізмом раннього ефекту ТТФМ є медіаторний (*синаптичний чи позасинаптичний*) вплив глутаматергічних нащадків незрілих клітин трансплантату на розташовані поблизу мотонейрони травмованого спинного мозку¹. Початкова стадія спінального шоку пов'язана з втратою серотонін- та норадренергічних впливів на мотонейрони, розташованих каудальніше місця травми (*nn. 1.1.3, 1.2*), відтак — неможливістю реалізації довільних дискретних глутаматергічних супраспінальних впливів; нівелювання спінального шоку відбувається на тлі підсилення чутливості мотонейронів до

¹ L₁–L₄, приведення стегна, згинання у кульшовому суглобі.

глутамату (*n. 1.4.1*). Отже, гіпотетичний ТТФМ-залежний глутаматергічний вплив у гострому періоді спінальної травми, за умови збереження функції провідності деяких уцілілих волокон перифокальної зони, уможлиблює результативну передачу поодиноких супраспінальних впливів на вказані мотонейрони, що виливатиметься у раннє відновлення довільної рухової активності на рівні одного-двох суглобів ЗІК, у даному випадку — кульшового та колінного (*3 бала BBB, див. рис. 5.7*). У прилеглих до епіцентру травми ділянках спинного мозку протягом першого місяця спостерігають суттєве зниження редагування пре-мРНК субодиниць AMPA-рецепторів, що розглядають однією з причин обмеження глутамат-залежних пластичних процесів [178] (*n. 1.4.1*). Отже додаткова глутаматергічна стимуляція протягом 1-го місяця після травми сприяє пластичним процесам на рівні сегментів спинного мозку (*n. 1.4.6*), залученню глутаматергічної ланки до патофізіологічних механізмів на цьому етапі спінальної травми. Однак, слід враховувати і негативний бік такого впливу у контексті формування синдрому спастичності та проапоптотичної ексайтотії мотонейронів.

Подальший розвиток подій включає активацію імунної агресії трансплантатом з формуванням аутоімунної агресії щодо тканини реципієнтного спинного мозку (*див. [104, с. 183–189]*), продукцією альтераційних прозапальних факторів, утилізацією трансплантату [104, с. 143], виснаженням його позитивного факторного та клітинного впливу, деформацією та компресією зони трансплантації і прилеглих ділянок спинного мозку внаслідок організації. Аутоімунна агресія¹ теоретично повинна сприяти утилізації залишків мієліну у зоні травми — основних репелентів для регенеруючих аксонів спинного мозку (*див. n. 1.1.3*). Можливо, саме цей компонент позитивного впливу ТТФМ компенсує регрес попередніх складових, залежних від персистенції нейрогенних клітин дегенеруючого трансплантату, як результат — спостерігається константність ПФ ЗІК протягом експерименту.

¹ ТТФМ стимулює аутоімунну агресію щодо тканини мозочка у більшій мірі, ніж трансплантація тканини нюхової цибулини [104, с. 183–189].

Цікаво, що на відміну від ЛПП, найбільш інтенсивний сегмент позитивного впливу ТТФМ на функцію мозочка відзначали протягом 3–4-го тижня експерименту [104, с. 129]. Причиною слугує, на нашу думку, суттєва різниця у розмірах нейрональних мереж цих двох частин нервової системи, тобто у величині бази для регенераційної перебудови: у спинному мозку, у порівнянні з мозочком, вона мізерна.

5.2.2. Вплив ТТФМ на розподіл та динаміку ПС ЗІК, частоту розвитку хронічного больового синдрому.

Група "ТТФМ", як і група "NG" на прикінцевих термінах спостереження (рис. 3.8), у період 2–26-го тижня характеризується нормальним розподілом індивідуальних значень ПС ЗІК (рис. 5.8).

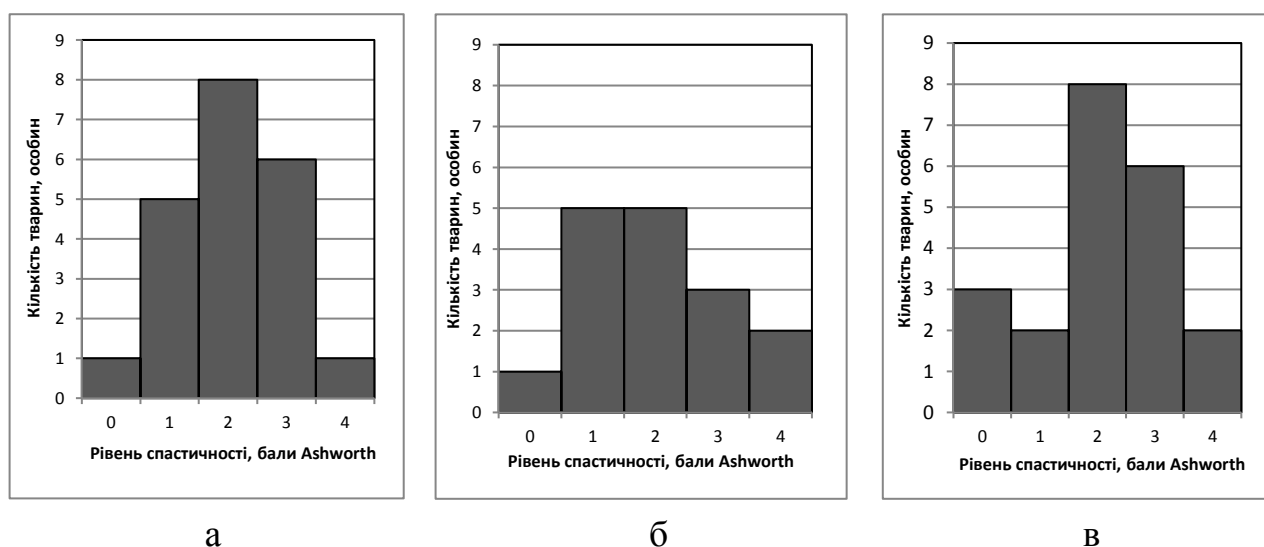


Рисунок 5.8 — Розподіл значень ПС ЗІК у групі "ТТФМ" на 8-му (а), 24-му (б) та 26-му (в) тижнях спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення ПС ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

Станом на 7-му добу ПС ЗІК у групі складав $(1,1 \pm 0,2)$ бала Ashworth, до кінця 3-го тижня достовірно переважав показник групи "ЛПП" (рис. 5.9, табл.

B.13–B.15). Протягом 1–3-го тижня виявляли статистично значуще збільшення ПС ЗІК до $(1,8 \pm 0,8)$ бала Ashworth; у подальшому констатували недостовірні коливання навколо значення у 2 бала Ashworth (*26-ий тиждень* — $(2,1 \pm 1,1)$ бала). Перехрест з кривою динаміки ПС ЗІК групи "ЛПП" припадав на 4–6-ий тиждень спостереження, до кінця експерименту перевага групи "ЛПП" залишалася недостовірною (*максимальна* — на 20-му тижні, $p=0,2$). Статистично значущу перевагу ПС ЗІК над показником групи "ТТФМ" виявляли протягом перших 6-ти тижнів спостереження, починаючи з 9-го — значення показника урівнювалися.

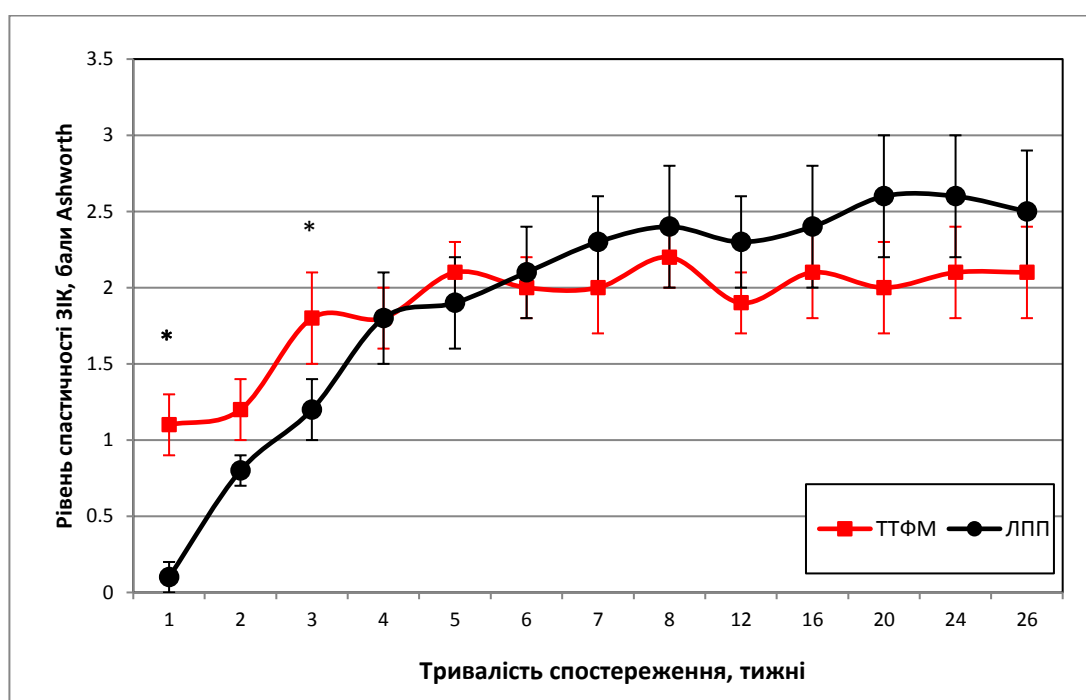
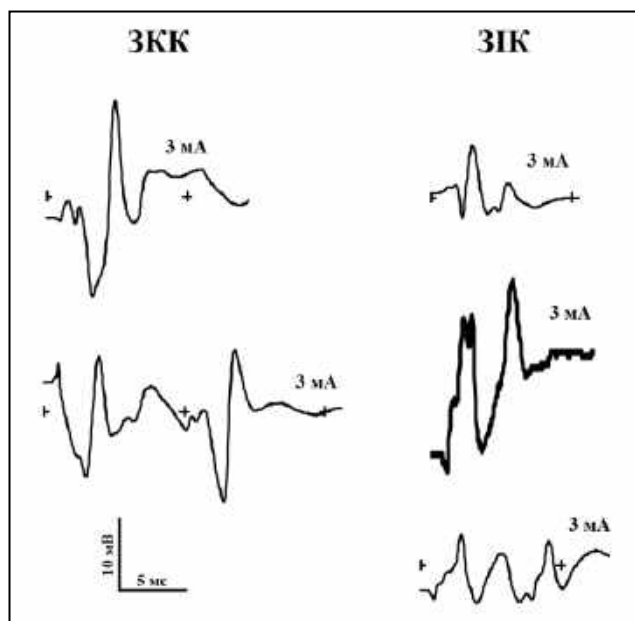


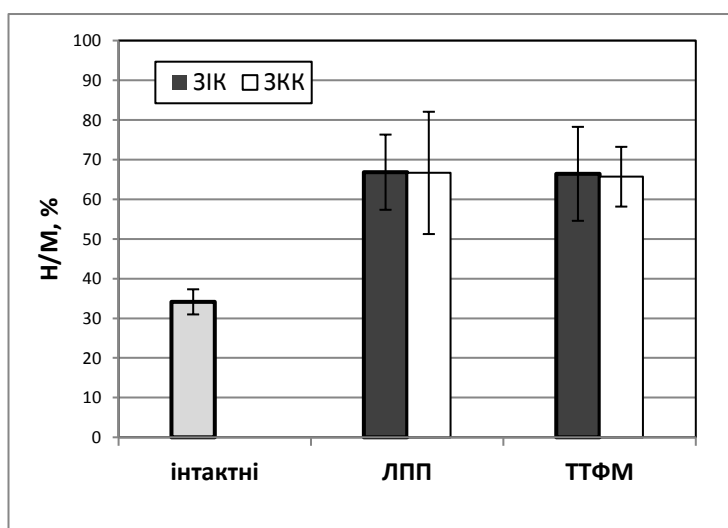
Рисунок 5.9 — Динаміка середнього значення ПС ЗІК у групах "ТТФМ" та "ЛПП" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою). *Примітка: різниця достовірна ($p < 0,05$)

Порівняння середніх значень амплітуди М- та Н-відповіді для ЗІК та ЗКК тварин групи "ТТФМ" станом на 26-му тижні експерименту не виявило достовірних відмінностей (*рис. 5.10, табл. B.9, B.16, B.17*). Амплітуда М-відповіді переважала амплітуду Н-відповіді значущо для досліджуваного м'яза обох задніх

кінцівок. Достовірну різницю величини виявляли для амплітуд М-, Н-відповіді, Н/М-індексу ЗІК та ЗКК при порівнянні з інтактними тваринами, за виключенням



а



б

Рисунок 5.10 — *а*: Показові електронейроміограми, реєстровані у литковому м'язі ЗІК тварин групи "ТТФМ" наприкінці 26-го тижня спостереження;

б: Величина середнього Н/М-індексу для ЗІК та ЗКК групи інтактних тварин, груп "ЛПП" та "ТТФМ" на аналогічному терміні спостереження. Різниця між значеннями груп "ЛПП", "ТТФМ" та групою інтактних тварин — статистично значуща, між групами "ЛПП" та "ТТФМ" — недостовірна

амплітуди М-відповіді ЗКК. Величина Н/М-індексу для досліджуваного м'яза ЗІК та ЗКК у групі склала $(66,4 \pm 11,8)$ % та $(65,7 \pm 7,5)$ %, відповідно. Жодних значущих відмінностей досліджуваних ЕНМГ-показників при порівнянні груп "ЛПП" та "ТТФМ" між собою не виявлено, що відповідає результатам моніторингу ПС ЗІК за шкалою Ashworth на аналогічному терміні спостереження.

Протягом загального періоду спостереження у групі зареєстровано 1 випадок дистрофічних змін ЗІК, характерних для передаутофагічного стану (*5-ий місяць спостереження, 6 % від загального числа тварин групи*). З огляду на існуючі уявлення щодо онтогенезу мозочка та патофізіології спастичності при спінальній травмі (*пн. 1.4.2, 1.5.2*), вірогідною є наступна інтерпретація отриманих результатів. У пренатальному періоді мозочок містить популяцію незрілих ГАМК-ергічних клітин Пуркін'є, їх дозрівання у трансплантаті, ймовірно, суттєво спотворюється, однак у топологічному, а не у медіатор-продукуючому сенсі.

Отже, за умови переживання клітин Пуркін'є протягом певного періоду після трансплантації неможливо виключати їх ГАМК-опосередкований антиспастичний та антиалгічний вплив на прилеглі ділянки — зону розташування мотонейронів м'язів тазової частини тулуба, стегна і, певною мірою, гомілки (*п. 5.1.2*). Патофізіологічна роль такого гіпотетичного механізму через непристосованість до зміни оточення та значну вразливість клітин Пуркін'є [104, с. 49] обмежена.

З іншого боку, у трансплантаті на аналогічному терміні гестації (E18) наявна значна кількість прекурсорів глутаматергічних клітин-зерен. Ця популяція клітин, за обмеженої міграційної здатності, на нашу думку, все ж здатна чинити вагомий стимуляційний вплив на нейрональні мережі прилеглих ділянок спинного мозку у ранньому періоді травми, обумовлюючи, *по-перше*, відновлення чутливості мотонейронів до низхідних супраспінальних впливів уцілілих після ЛПП глутаматергічних волокон рухової системи (*відновлення рухової функції до 3 балів BBB; п. 5.2.1*), *по-друге*, — потенціювання гіперрефлексії [66], реєстрованої як стан легкої спастичності (*1 бал за шкалою Ashworth*) на рівні кульшового та частково колінного суглобів.

У якості факторів, які знижують активність експресії ADAR2 розглядають елементи запального каскаду [179] (*n. 1.4.2*). ТТФМ може чинити як ранній нейропротекторний (*n. 5.2.1*), так і більш відтермінований проаутоімунний вплив на тканину перифокальної зони [104, *с. 183–192*], що повинно сприяти формуванню синдрому спастичності у віддаленому періоді. Однак така динаміка не характерна для групи "ТТФМ".

Обмеження росту спастичності у групі "ТТФМ" на рівні 2-ох балів починаючи з 5-го тижня експерименту, може бути пов'язане зі потенціюванням елімінації мотонейронів нижче рівня травми [51, *с. 347–355*; 106, 491–493]. У даному випадку існує щонайменше 3 фактори, що сприяють цьому процесу: **1)** ексайтотоксична дія глутамату; **2)** аутоімунна агресія, спровокована антигенним впливом трансплантату [104, *с. 183–192*]; **3)** апоптотичний вплив промітогенних цитокінів трансплантату (*див. Підсумки*). Відсутність проальгогенного ефекту ТТФМ, за умови можливої глутамат-продукуючої активності нащадків нейрогенних клітин трансплантату, має аналогічне пояснення (*див. Підсумки*).

5.3. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг регенераційного процесу, маніфестацію спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку

5.3.1. Вплив ТТФН на розподіл та динаміку ПФ ЗІК.

Розподіл індивідуальних значень ПФ ЗІК у групі "ТТФН" на різних термінах спостереження характеризувався дискретністю (*рис. 5.11*), що може бути наслідком низької кількості тварин у групі та щільної градуальності бального показника [494].

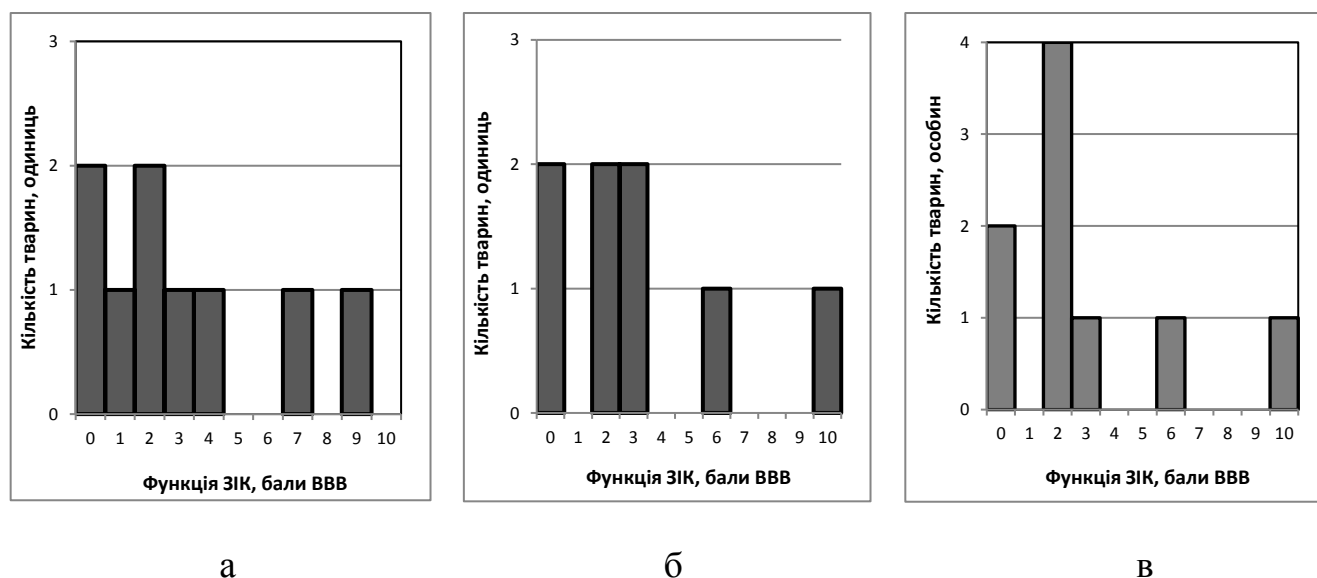


Рис. 5.11 — Розподіл значень ПФ ЗІК у групі "ТТФН" на 16-му (а), 24-му (б) та 26-му (в) тиж спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

Динаміка ПФ ЗІК у групі "ТТФН" двофазна [494]: фаза збільшення тривала протягом 1–3-го тижня, фаза недостовірних коливань — протягом 6–26-го тижня. Станом на 7-му добу ПФ ЗІК у групі складав $(1,9 \pm 1,1)$ бала ВВВ, достовірно перевищуючи значення груп "ЛПП" та "ЛПП Σ " (рис. 5.12, табл. В.18–В.20), поступаючи значенням груп "ТТНЦ" та "ТТФМ" ($p > 0,05$). Протягом перших 3-х тижнів спостерігали статистично значуще збільшення ПФ ЗІК групи; подальші зміни показника — недостовірні: мінімальні значення коефіцієнту p виявляли при порівнянні значень ПФ ЗІК на 8-му ($(3,5 \pm 1,1)$ бала ВВВ) та 1-му ($p = 0,091$) і 4-му ($p = 0,068$) тижнях, а також на 12-му ($(3,6 \pm 1,2)$ бала ВВВ) та 1-му тижні ($p = 0,075$).

На 8-му тижні спостереження виявляли достовірну різницю значення ПФ ЗІК групи "ТТФН" та групи "ЛПП". Станом на 26-ий тиждень ПФ ЗІК у групі "ТТФН" складав $(3,1 \pm 1,2)$ бала ВВВ, максимально наближався до показника групи "ТТФМ" ($(3,2 \pm 0,9)$ бала, $p = 0,67$), меншою мірою — до значень ПФ ЗІК груп "ТТНЦ" ($(2,4 \pm 0,6)$ бала, $p = 0,27$) та "ЛПП" ($(1,6 \pm 0,5)$ бала, $p = 0,17$) [494].

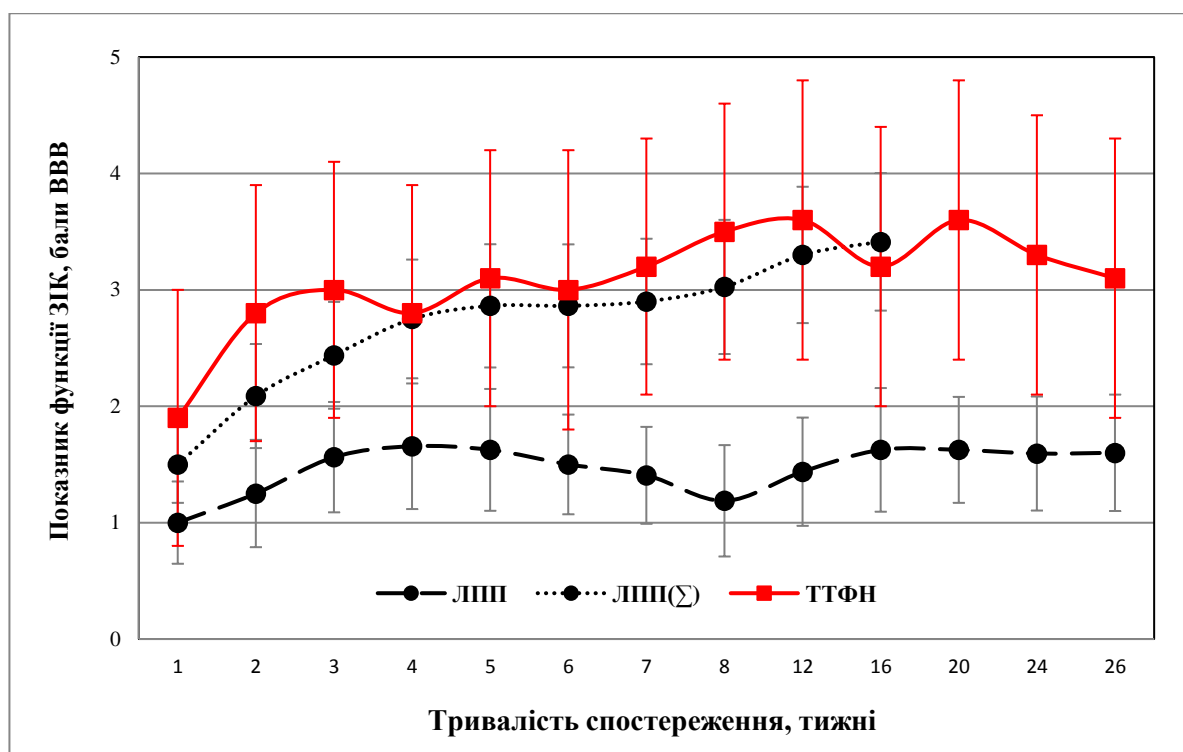


Рисунок 5.12 — Динаміка ПФ ЗІК у групах "ТТФН", "ЛПП" та "ЛПП Σ " впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; пояснення в тексті). * Примітка: різниця значень у групах "ТТФН" та "ЛПП" статистично значуща ($p=0,033$)

Динаміка $V_{\text{ПФ}}$ ЗІК у експериментальних групах відрізнялася кількісно (рис. 5.13, п. 7.2.3), достовірна різниця значень цього показника виявлена для груп "ТТФН" і "ЛПП" — на 8-му тижні спостереження, "ТТФН" і "ЛПП Σ " — на 16-му тижні, "ЛПП" і "ЛПП Σ " — на 8-му тижні.

Тканина фетальної нирки на пренатальній стадії є значимим джерелом VEGF (п. 1.5.2). ТТФН, здійснена на 7-му добу після травми мозочка обумовлює швидкий позитивний функціональний ефект [104, с. 128–131], у нашому ж випадку, такий вплив відсутній. Ймовірно, суттєва VEGF-залежна стимуляція ангиогенезу у найгострішому періоді травми, як і у випадку інфаркту мозку [355, 357], потенціює його (ангиогенезу) ранні та віддалені негативні наслідки; аналогічна стимуляція через 1 тиждень після травми, навпаки, повинна сприяти дозріванню новоутворених мікросудин, обмежувати їх деконструкцію [53] (див.

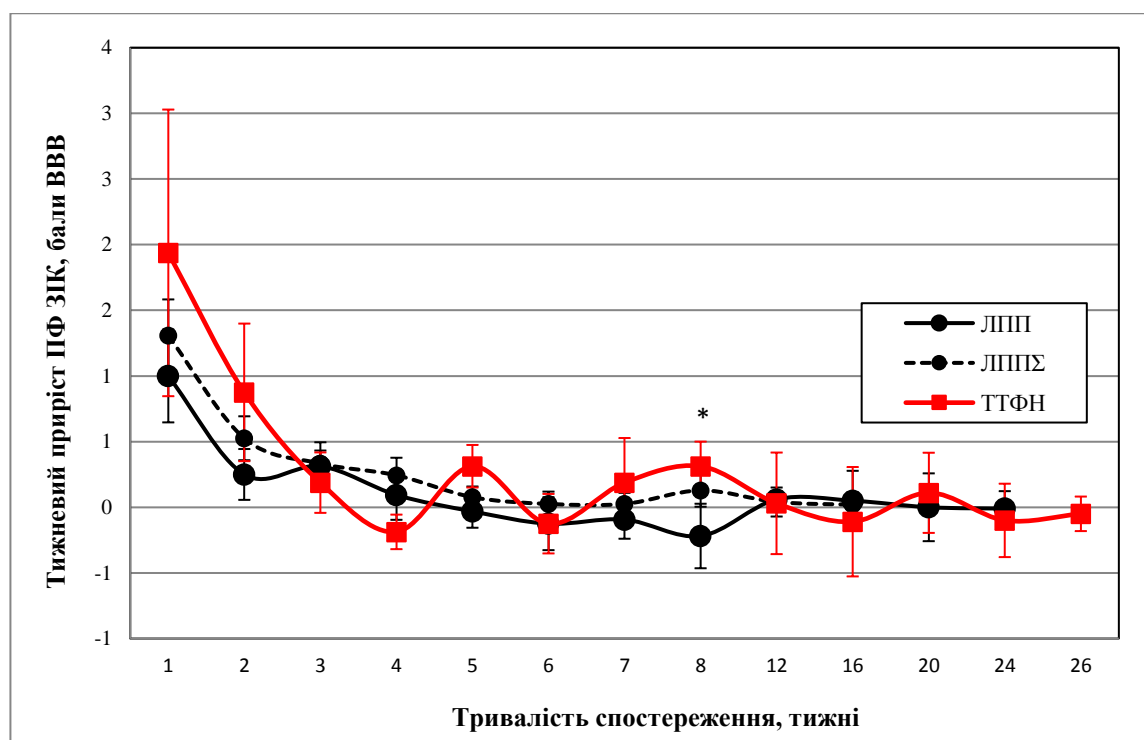


Рисунок 5.13 — Динаміка V_{PF} ЗІК у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; пояснення в тексті). *Примітка: різниця значень груп "ТТФН" та "ЛПП" достовірна ($p=0,027$)

Підсумки). Наслідки вірогідної VEGF-залежної стимуляції ангиогенезу у перифокальній зоні протягом найгострішого періоду травми, як і у випадку інфаркту мозку [489], виявні протягом наступних кількох місяців у вигляді аномальної проникності локального гематоенцефалічного бар'єру, подовження аутоімунних реакцій, деконструкції деяких новоутворених судин і вторинного ішемічного ураження мозкової тканини [104, с. 173, 186].

Низькі значення ПФ ЗІК у групі "ТТФН" станом на 7-му добу вказують на відсутність суттєвого нейропротекторного та протизапального впливу трансплантату, незважаючи на локалізацію у тканині фетальної нирки прогеніторів мезенхимальної генеалогії (*n. 1.5.2*) — убіквіторної популяції клітин з позитивними нейротропними властивостями [495]. Причиною є, на нашу думку, висока імуногенність та активна резорбція трансплантату [104, с. 141, 172, 173] з

формуванням вираженої локальної запальної реакції [429, 430]. Отже, у випадку ТТФН імуногенний вплив трансплантату, негативна складова інтенсивної ранньої стимуляції ангіогенезу перевершують позитивний функціональний ефект реперфузії, спрямований на метаботропну підтримку нейронів перифокальної зони.

5.3.2. Вплив ТТФН на розподіл та динаміку ПС ЗІК, частоту розвитку хронічного больового синдрому.

Розподіл значень ПС ЗІК у групі "ТТФН" протягом усього періоду спостереження близький до нормального (рис. 5.14), динаміка ПС ЗІК характеризується наявністю двох фаз (рис. 5.15, табл. В.21–В.23): **1)** раннього значущого приросту (з $(0,8 \pm 0,3)$ до $(1,6 \pm 0,3)$ бала Ashworth впродовж перших 2-ох тиж); **2)** відсутності достовірних змін (3–26-ий тиждень).

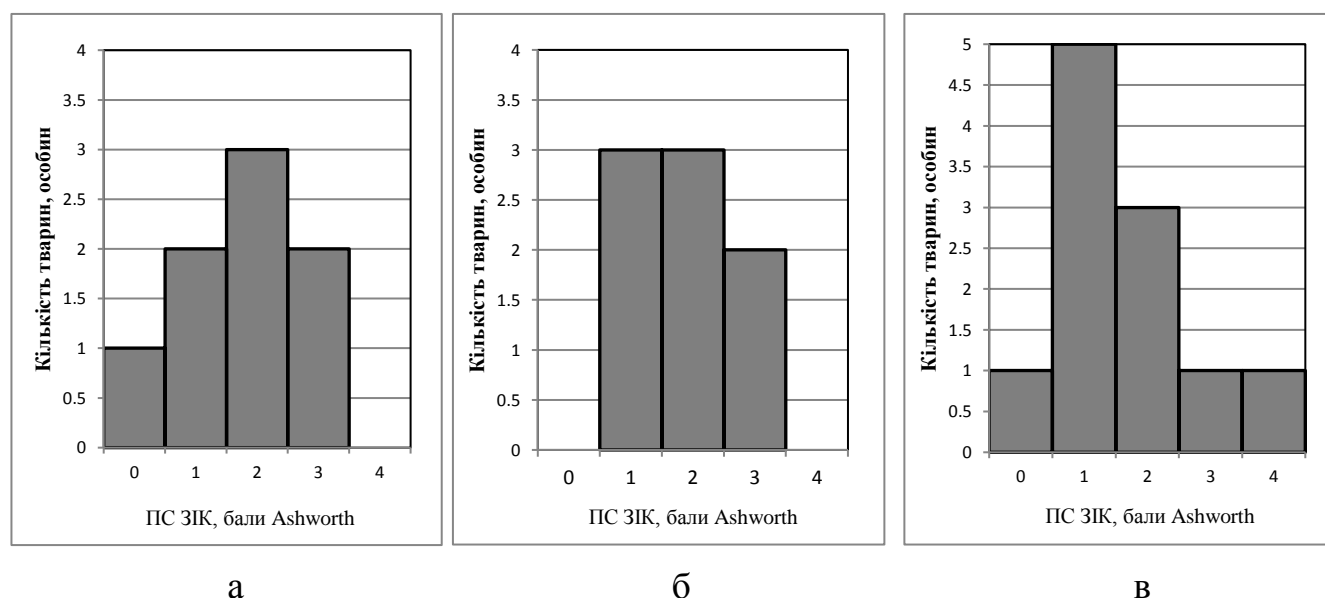


Рисунок 5.14 — Розподіл значень ПС ЗІК у групі "ТТФН" на 8-му (а), 24-му (б) та 26-му (в) тижнях спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення ПС ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

Приріст ПС ЗІК протягом 7–16-го тижня (від $(1,4 \pm 0,5)$ до максимуму — $(2,3 \pm 0,4)$ бала) наближався до статистично значущого ($p=0,08$), майже рівновелике зменшення протягом 17–20-го тижня виявилось недостовірним ($p=0,2$). Станом на 26-ий тиждень спостереження ПС ЗІК складав $(1,8 \pm 0,3)$ бала Ashworth. Достовірну перевагу над показником групи "ЛПП" виявляли протягом перших 2-ох тижнів експерименту, максимальну фактичну різницю — на 2-му ($p=0,01$), 7-му ($p=0,11$) та 20-му тижні ($p=0,08$), рівнозначність — на 4-му тижні, наближення значень — на 16-му тижні. Значущу різницю з показником групи "ТТНЦ" спостерігали протягом 1–3-го тижня, з показником групи "ТТФМ" — не виявляли, спостерігали максимальну недостовірну різницю на 1–2-му, 5 та 7-му тижні.

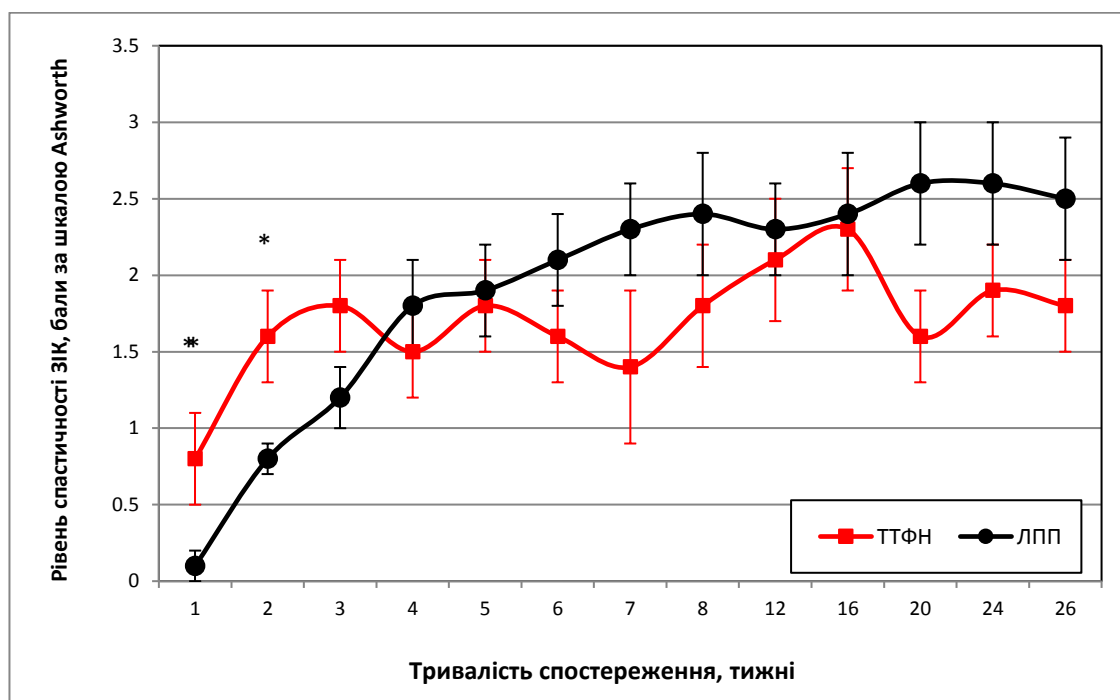
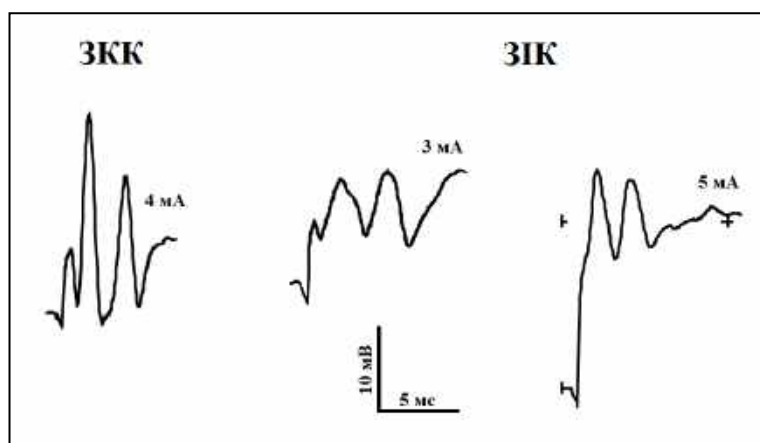


Рисунок 5.15 — Динаміка середнього значення ПС ЗІК у групах "ТТФН" та "ЛПП" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою). *Примітка: різниця між значеннями показника груп "ТТФН" та "ЛПП" статистично значуща ($p < 0,05$)

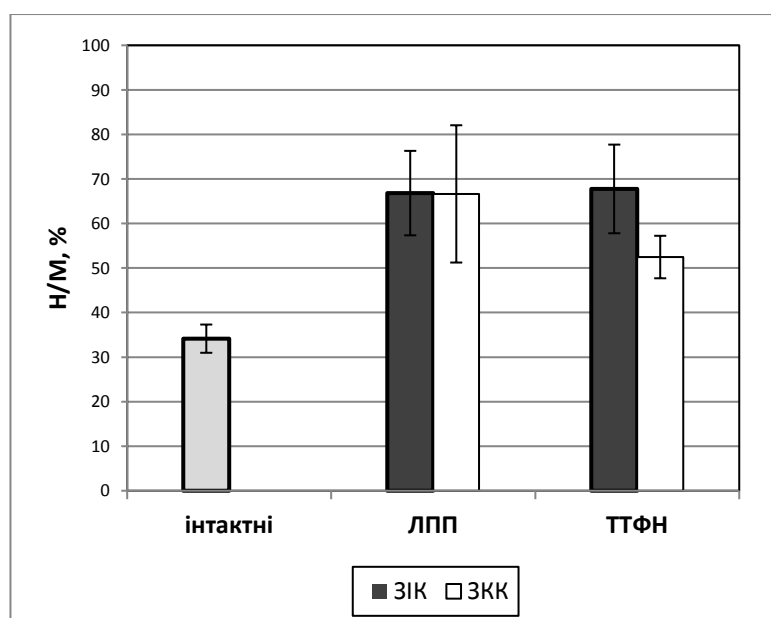
Аналіз результатів ЕНМГ на 26-му тижні спостереження не виявив статистично значущих відмінностей середньої величини амплітуди М- та Н-відповіді при порівнянні значень, отриманих для ЗІК та ЗКК тварин групи "ТТФН" (рис. 5.16, табл. В.9, В.24, В.25). Амплітуда М-відповіді достовірно переважала амплітуду Н-відповіді для досліджуваного м'яза обох задніх кінцівок. Значущі відмінності виявлено для амплітуд М- та Н-відповіді, Н/М-індексу ЗІК та ЗКК при порівнянні з групою інтактних тварин. Величина Н/М-індексу для ЗІК та ЗКК тварин групи "ТТФН" складала $(67,8 \pm 9,95)$ % та $(52,5 \pm 4,8)$ %, відповідно. Достовірних відмінностей ЕНМГ-показників при порівнянні груп "ЛПП" та "ТТФН" виявлено не було, що відповідає результатам оцінки рівня спастичності за шкалою Ashworth на аналогічному терміні спостереження.

У групі "ТТФН", на відміну від "ТТНЦ" та "ЛПП", протягом експерименту не спостерігали жодного випадку дистрофічних змін чи доконаної аутофагії ЗІК. Водночас, у 2-ох з 8-ми тварин групи "ТТФН" (25 %) у ранньому, проміжному та віддаленому періоді травми відмічали флексійну установку у кульшовому та колінному суглобі ЗІК.

Потребують пояснення вказані дві особливості динаміки синдрому спастичності у групі "ТТФН": його ранній дебют і подальша константність до завершення загального періоду спостереження. Вкрай активна резорбція трансплантату у випадку ТТФН є елементом імуногенної тканинної реакції з типовими ознаками запалення [104, с. 141, 172, 173], яка регулюється низкою цитокінів та прозапальних факторів, часто — з екзайтаційними (збуджуючими) та нейротоксичними властивостями [496–499]. За деякими даними [499], нейротоксичний вплив ряду прозапальних цитокінів (*TNF α* , *IL-1 α* , *IL-6*, *MIP-1 α*) реалізується лише за тривалої експозиції у тканині; за короткотривалої їх експресії виявляють нейропротекторні ефекти. У нашому випадку, завдяки реалізації гострого реперфузійного, віддаленого ангиогенного та імуногенного механізмів альтерації (п. 5.3.1) продукція прозапальних цитокінів триває, щонайменше, протягом 1-го місяця після ТТФН. Крім того, на моделях фокальної церебральної ішемії встановлено, що за умов реперфузії в ураженій ділянці змен-



а



б

Рисунок 5.16 — *а*: Показові електронейроміограми, реєстровані у литковому м'язі ЗІК тварин групи "ТТФН" наприкінці 26-го тижня спостереження;

б: Величина Н/М-індексу для ЗІК та ЗКК тварин групи "ТТФН", "ЛПП" та інтактних тварин на вказаному терміні спостереження. *Примітка*: різниця між показниками груп "ЛПП", "ТТФН" та групою інтактних тварин — статистично значуща; різниця показників у межах кожної з груп, а також між групами "ЛПП" та "ТТФН" — недостовірна

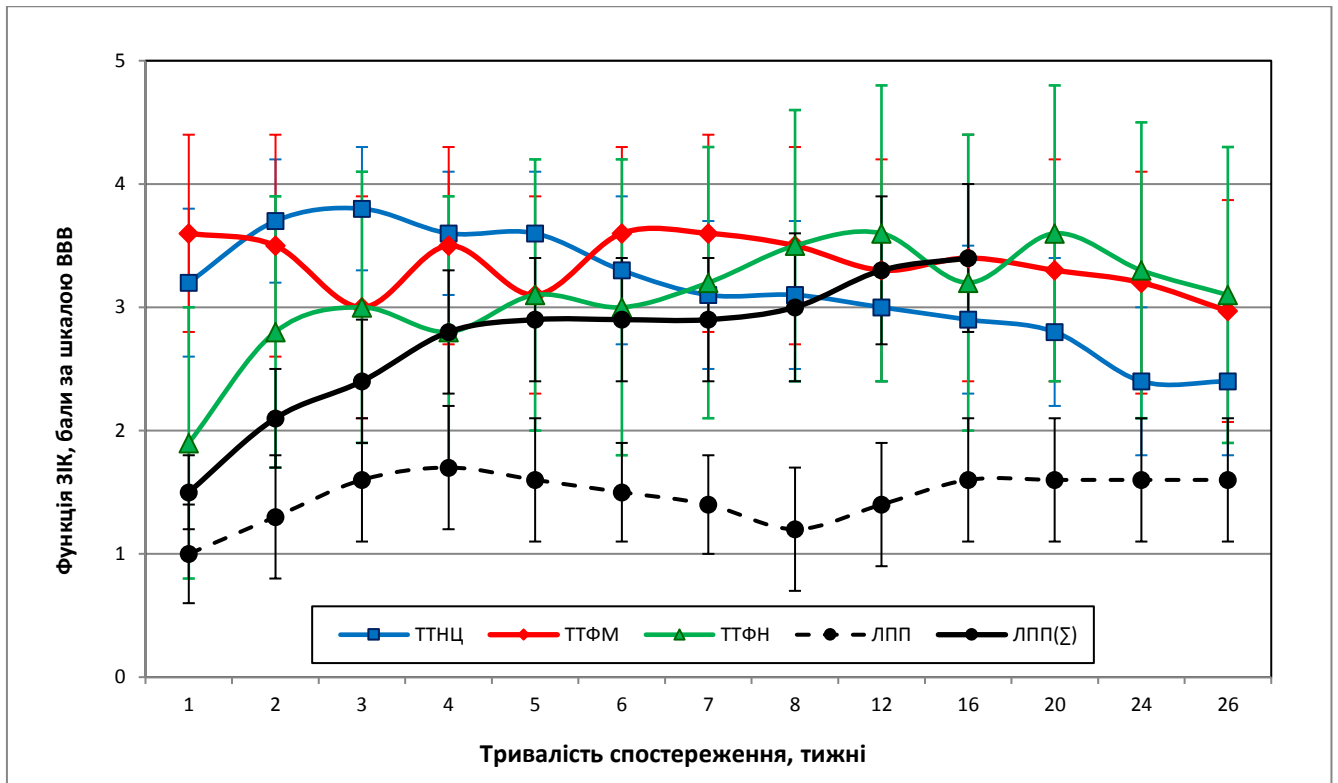
шується час функціонального обороту глутамін-синтетази на тлі ймовірного зростання її активності; підвищена продукція глутаміну астроцитами призводить до утворення надміру глутамату нейронами, екзайтації локальних нейрональних мереж; пригнічення мозкової глутамін-синтетази супроводжується нейропротекторним ефектом [500–502]. Нарешті, відомо, що дія прозапальних факторів (у тому числі *TNF α*) на мотонейрони є важливим елементом патогенезу глутамат-опосередкованої спастичності при бічному аміотрофічному склерозі [503]. Отже, протягом перших тижнів після ТТФН можлива реалізація суттєвого екзайтуючого впливу на мотонейрони, що обумовлює швидке зростання ПС ЗІК. Важливо, що протягом перших тижнів експерименту у деяких тварин групи "ТТФН" відмічали флексійну установку у кульшовому та колінному суглобі ЗІК, що свідчить про збільшення збудливості мотонейронів L₁–L₃ — найближче розташованих до зони ТТФН. При цьому, відсутність нейропротекторного ефекту трансплантату стосовно уцілілих супраспинальних волокон поблизу чи у зоні ЛПП виключає можливість прояву їх впливу на мотонейрони, тобто реалізацію значень ПФ ЗІК на рівні 3–4-ох балів ВВВ, характерну для перебігу травматичного процесу у ранньому періоді на тлі ТТФМ чи ТТНЦ (див. п. 5.1.1, 5.2.1).

Відсутність достовірних змін ПС ЗІК у групі "ТТФН" протягом 3–26-го тижня експерименту, а також відсутність впливу ТТФН на частоту важкого больового синдрому, незважаючи на активність проальгогенних сенситизуючих запальних процесів у тканині спинного мозку [51, с. 492–497, 511, 514–519], на нашу думку, як і у випадку ТТФМ (п. 5.2.2), свідчить про інтенсивну елімінацію мотонейронів та спіноталамічних нейронів нижче рівня травми внаслідок реалізації низки тривалих нейротоксичних, екзайтотоксичних та аутоімунних впливів тканинного оточення.

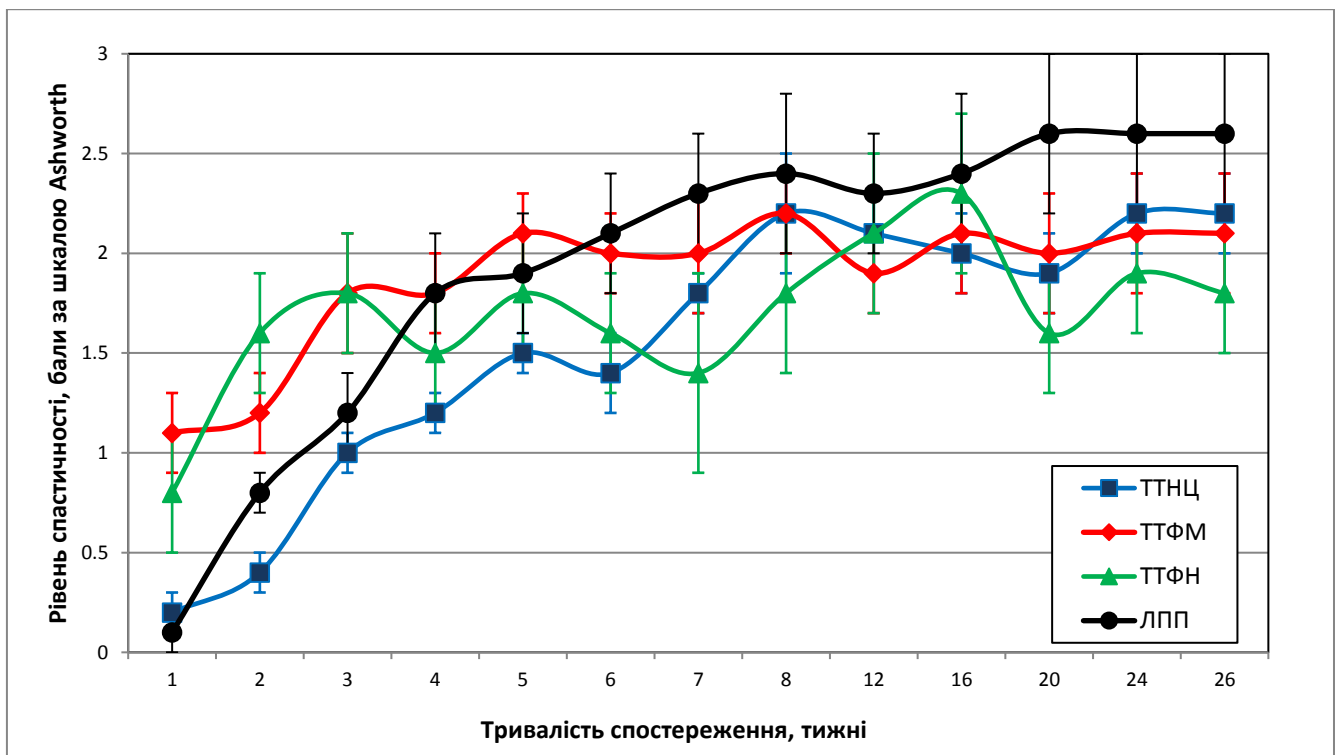
Висновки до розділу 5

Узагальнено динаміка ПФ та ПС ЗІК для описаних у цьому розділі груп наведено на рис. 5.17.

1. Апробовані варіанти тканинної нейротрансплантації чинять тимчасовий статистично значущий ефект, у більшості експериментальних випадків обмежений першим місяцем травматичного процесу: при порівнянні з групою "ЛПП" — протягом 1–5-го ("ТТНЦ"), 1–2-го та 6–7-го ("ТТФМ") і станом на кінець 8-го тижня ("ТТФН"); при порівнянні з групою "ЛПП Σ " — протягом 1–3-го ("ТТНЦ") та 1-го ("ТТФМ") тижня.
2. Максимальні значення ПФ ЗІК реєстрували на 2-му ("ТТНЦ", $(3,7\pm 0,5)$ бала ВВВ), 1-му та 6–7-му ("ТТФМ", $(3,6\pm 0,8)$ бала ВВВ), 12-му та 20-му ("ТТФН", $(3,6\pm 1,2)$ бала ВВВ) тижнях спостереження, мінімальні — на 24-му ("ТТНЦ", $(2,4\pm 0,6)$ бала ВВВ), 3-му ("ТТФМ", $(3,0\pm 0,9)$ бала ВВВ) та 1-му ("ТТФН", $(1,9\pm 1,1)$ бала ВВВ) тижнях експерименту.
3. Середні значення ПФ ЗІК трьох експериментальних груп станом на 26-ий тиждень експерименту склали 2,4–3,3 бала ВВВ і перебували у інтервалі середніх значень груп "ЛПП Σ " та "ЛПП" ($1,6$ – $3,4$ бала ВВВ).
4. При попарному зрівнянні достовірна різниця ПФ ЗІК груп "ТТНЦ", "ТТФМ" та "ТТФН" впродовж періоду спостереження не виявлена.
5. У випадку ТТНЦ статистично значущі часові зміни ПФ ЗІК виявлені протягом 2-го (збільшення), 6–7-го та 16–24-го тижня (зменшення до рівня, нижчого ніж на 1-му тижні); у випадку ТТФМ — відсутні; у випадку ТТФН — відмічені протягом 1–3-го тижнів (збільшення).
6. Виявлено дві спільні для груп "ТТНЦ", "ТТФМ" і "ТТФН" особливості динаміки відновного процесу — переважання значень ПФ ЗІК протягом перших тижнів над контрольними та відсутність прогресивних змін у подальшому періоді спостереження.



а



б

Рисунок 5.18 — Динаміка ПФ ЗІК у групах "ЛПП", "ЛПП(Σ)", "TTНЦ", "TTФМ" та "TTФН" (а) та ПС ЗІК у групах "ЛПП", "TTНЦ", "TTФМ" та "TTФН" (б) впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

7. Станом на 7-му добу експерименту відмічали дві пари груп щодо рівня ПС ЗІК: "ТТФМ" і "ТТФН" (~ 1 бала Ashworth) та "ТТНЦ" і "ЛПП" (~ 0 балів Ashworth); протягом 2–4-го тижня відмічали наявність трьох варіантів динаміки — "ТТФМ" та "ТТФН" (високий рівень спастичності), "ЛПП" (проміжний рівень) та "ТТНЦ" (низький рівень).
8. Достовірне збільшення ПС ЗІК реєстрували у групі "ТТНЦ" — протягом 1–2-го та 6-го місяця, у групі "ТТФМ" — протягом 3-го тижня, у групі "ТТФН" — протягом 2-го тижня спостереження; значуще зменшення відмічали лише у групі "ТТНЦ" протягом 5-го місяця.
9. Тривалу відсутність достовірних змін ПС ЗІК виявляли починаючи з 3-го ("ТТФН"), 4-го ("ТТФМ") чи 12-го ("ТТНЦ") тижня експерименту, на відміну від групи "ЛПП", для якої характерне неухильне статистично значуще збільшення показника до 20-го тижня включно.
10. Значення ПС ЗІК груп "ТТФМ" та "ТТФН" перевищували значення групи "ЛПП" протягом 1–3-го та 1–2-го тижня, відповідно; значення ПС ЗІК групи "ТТНЦ" достовірно поступалися значенню групи "ЛПП" (2-й тиждень), "ТТФМ" (1–6-й тиждень) та "ТТФН" (1–3-й тиждень); значення ПС ЗІК груп "ТТФН" та "ТТФМ" протягом експерименту відрізнялися недостовірно; починаючи з 12-го тижня значення груп "ТТНЦ", "ТТФМ" та "ТТФН" суттєво зближувалися, поступалися групі "ЛПП", наприкінці експерименту складали, відповідно, — $(2,2 \pm 0,2)$, $(2,1 \pm 0,3)$ та $(1,8 \pm 0,3)$ бала у порівнянні з $(2,6 \pm 0,4)$ бала Ashworth контрольної групи ("ЛПП").
11. У 59 % тварин групи "ТТНЦ" (починаючи з 2-го тижня), 40 % тварин групи "ТТФМ" (протягом 2-го місяця) та 25 % тварин групи "ТТФН" (протягом перших тижнів) відмічали ознаки спастичності зі згинально-привідною установкою у кульшовому, меншою мірою — колінному суглобі на тлі в'ялого парезу на рівні надп'яtkово-гомiлkового суглобу.
12. У групі "ЛПП" у віддаленому періоді ознаки важкого нейрогенного больового синдрому виявляли у 19 % тварин, у групі "ТТНЦ" — у 27 %, у групі "ТТФМ" — у 6 % (1 тварина), у групі "ТТФН" — у жодної.

13. У групі "ТТНЦ" усі випадки тяжкого нейрогенного больового синдрому виявляли у підгрупі тварин, які протягом перших 2-ох місяців експерименту демонстрували явища в'ялого парезу дистальних відділів ЗІК (9 особин з 20; 45 %), що вірогідно відрізняється від ймовірності розвитку цього синдрому у іншій підгрупі групи "ТТНЦ" ($p=0,032$), у групах "ТТФМ" ($p=0,015$) і "ТТФН" ($p=0,024$).

14. Виявлені особливості можна інтерпретувати, виходячи з сучасних даних щодо клітинного складу трансплантатів, їх ангіогенних, імуногенних, прозапальних, нейротропних та медіаторних ефектів; різниця медіаторного фенотипу нащадків нейрогенних клітин НЦ (ГМК-ергічні) та фетального мозочку (глутаматергічні) є вірогідною передумовою протилежного впливу ТТНЦ та ТТФМ на динаміку синдрому спастичності у ранньому періоді та частоту прояву тяжкого больового синдрому у віддаленому періоді травми.

РОЗДІЛ 6

ПОСТТРАВМАТИЧНА СПАСТИЧНІСТЬ В УМОВАХ СУЧАСНИХ НЕЙРОІНЖЕНЕРНИХ ВТРУЧАНЬ

Вступні зауваги

У розділі наведено результати дослідження ефективності сучасних нейроінженерних засобів відновного лікування ХСМТ III-го покоління (*n. 1.5.1*), в контексті їх впливу на формування синдрому спастичності. Оскільки феномен спастичності та дефіцит довільної рухової активності кінцівки при спінальній травмі тісно пов'язані на патофізіологічному та клінічному рівні, детальний розгляд динаміки тонуусу паретичних м'язів можливий лише на тлі аналізу відновлення довільної рухової активності. У розділі вперше описано результативність використання макропористого гідрогеля NG у асоціації з трьома видами стовбурових клітин — НСК, СККМ та СКНГ. Останні два види є найбільш перспективними у контексті клінічного використання, що надає отриманим даним суттєвої практичної значимості. У якості референтної оцінено ефективність імплантації макропористого гідрогеля у асоціації з НСК — найменш доступним, однак, чи не найбільш результативним, щодо відновлення функції ЦНС, видом стовбурових клітин. У розділі також наведено результати дослідження впливу статі донора та реципієнта, обмеження об'єму довільної поведінкової активності тварини на ефективність апробованих відновних втручань.

6.1. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з макропористим гідрогелем на відновлення рухової функції та динаміку спастичності після експериментальної спінальної травми

6.1.1. Розподіл та динаміка ПФ ЗІК.

Імплантація макропористого гідрогеля NG станом на 28-ий тиждень експерименту призводить до формування підгруп з квазінормальним розподілом індивідуальних значень ПФ ЗІК у найбільшій з них; імплантація гідрогеля у комплексі з НСК суттєво нормалізує розподіл ПФ ЗІК (рис. 6.1 а) [504].

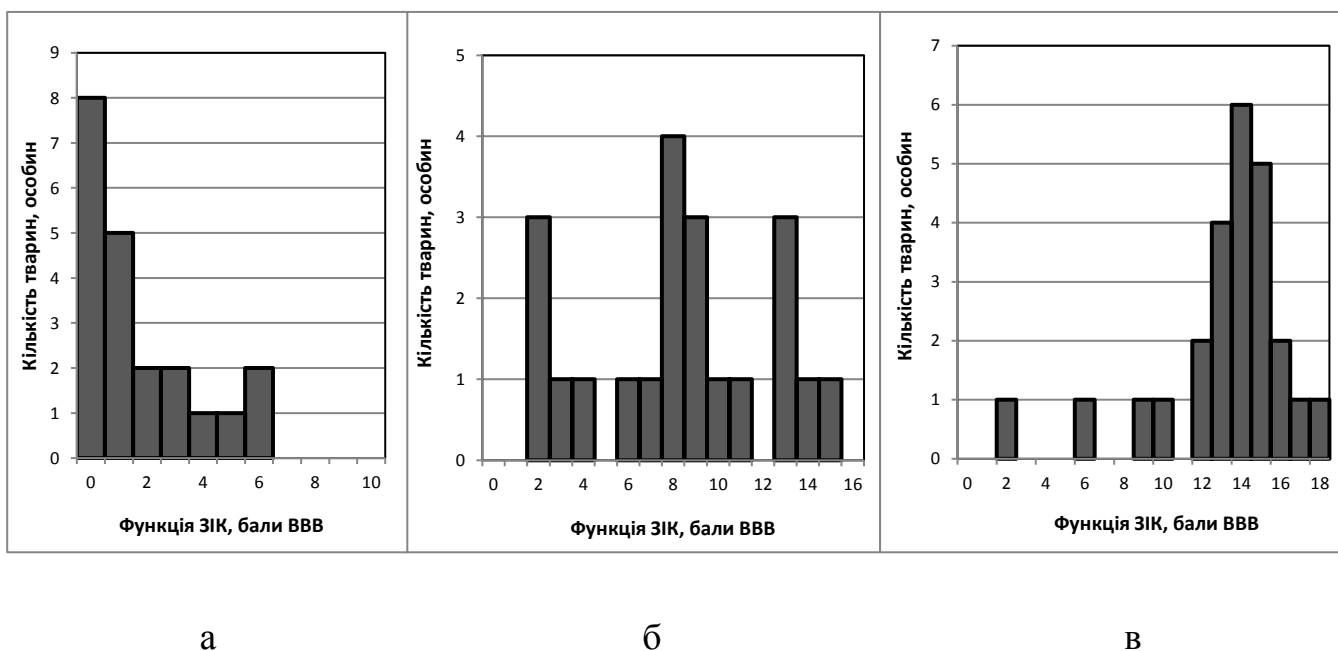


Рисунок 6.1 — Розподіл значень ПФ ЗІК у групах "ЛПП" (а), "NG" (б) та "NG+НСК" (в) на 28-му тижні спостереження (у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень)

Динаміка ПФ ЗІК у групі "NG+НСК" відрізнялася очевидною результативністю (рис. 6.2, табл. Г.1–Г.3). Станом на 7-му добу ПФ ЗІК складав $(4,0 \pm 0,6)$ бала ВВВ, достовірно перевищував показники груп "ЛПП" та "NG"

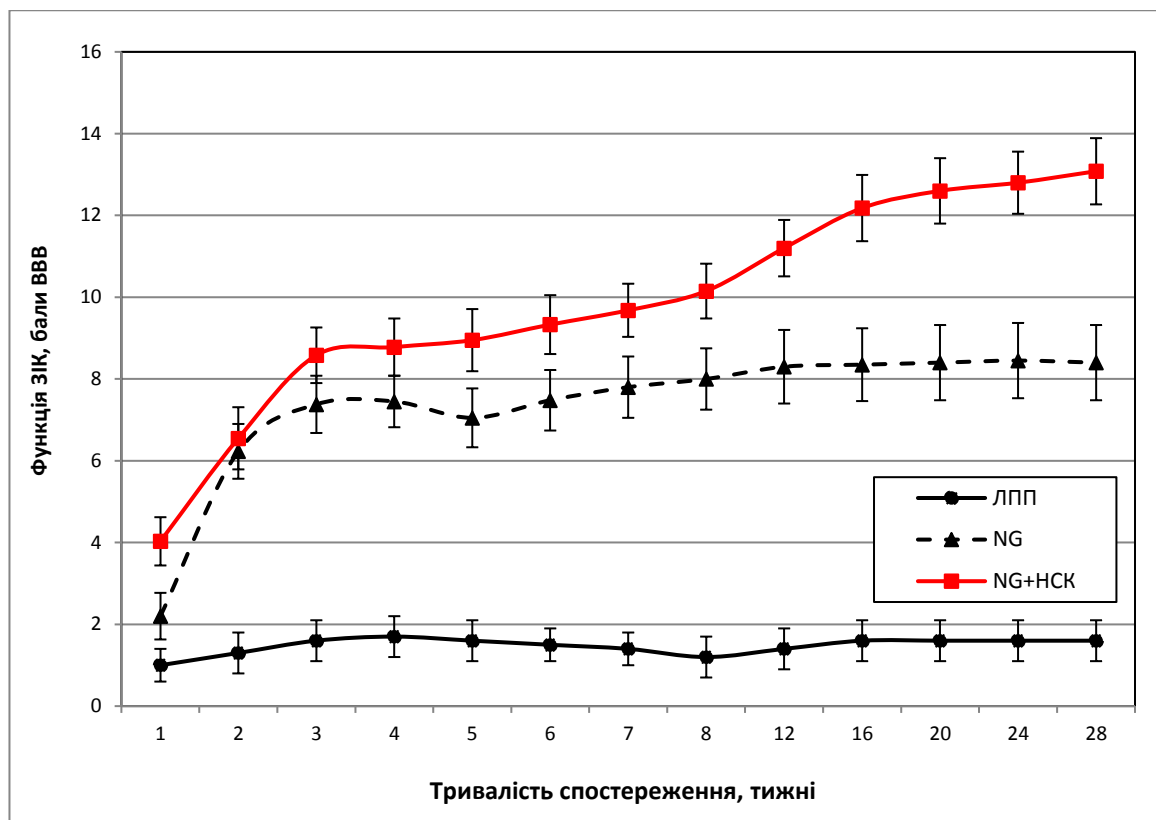


Рисунок 6.2 — Динаміка ПФ ЗІК у зазначених експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою). Різниця ПФ ЗІК між групами "NG" та "NG+HCK" на 1-му та 5–28-му тижнях значуща ($p < 0,05$)

($1,0 \pm 0,4$ та ($2,2 \pm 0,6$), відповідно). Протягом наступних 2-ох тижнів спостерігали лінійне збільшення ПФ ЗІК: протягом 2-го тижня — менш інтенсивне, ніж у групі "NG", протягом 3-го тижня — більш інтенсивне. Починаючи з 4-го тижня констатували стабілізацію ПФ ЗІК ($(8,8 \pm 0,7)$ бала ВВВ), яка тривала до кінця 5-го тижня ($(9,0 \pm 0,8)$ бала ВВВ), змінювалася періодом повільного (6–7-ий тиждень; до $(9,7 \pm 0,7)$ бала ВВВ) та інтенсивного (8–20-ий тиждень; до $(12,6 \pm 0,8)$ бала ВВВ) значущого збільшення, яке завершувалося прикінцевою стабілізацією (24–28-ий тиждень; $(13,1 \pm 0,9)$ бала ВВВ) [504].

ПФ ЗІК групи "NG+HCK" достовірно ($p < 0,001$) перевищував показник групи "ЛПП" протягом усього періоду спостереження, показник групи "NG" — станом на 7-му добу та протягом 5–28-го тижня спостереження ($p < 0,05$) [504].

Динаміка ПФ ЗІК у підгрупі "NG+НСК_{ВК}" (група № 15 табл. 2.1) характеризувалася наявністю двох фаз: протягом 2–3-го та 8–16-го тижня спостерігали статистично значуще збільшення, протягом 5-го тижня — короткотермінове достовірне зменшення показника (рис. 6.3, табл. Г.4, Г.5) [505].

Динаміка ПФ ЗІК у підгрупі "NG+НСК_{МК}" схожа (рис. 6.3, табл. Г.6, Г.7), однак перша фаза достовірно довша (2–4-ий тиждень), друга — коротша (8–12-ий тиждень). Станом на 28-ий тиждень спостереження ПФ ЗІК у підгрупі "NG+НСК_{МК}" склав (12,6±1,4) бала ВВВ, у підгрупі "NG+НСК_{ВК}" — (13,7±0,8) бала [505].

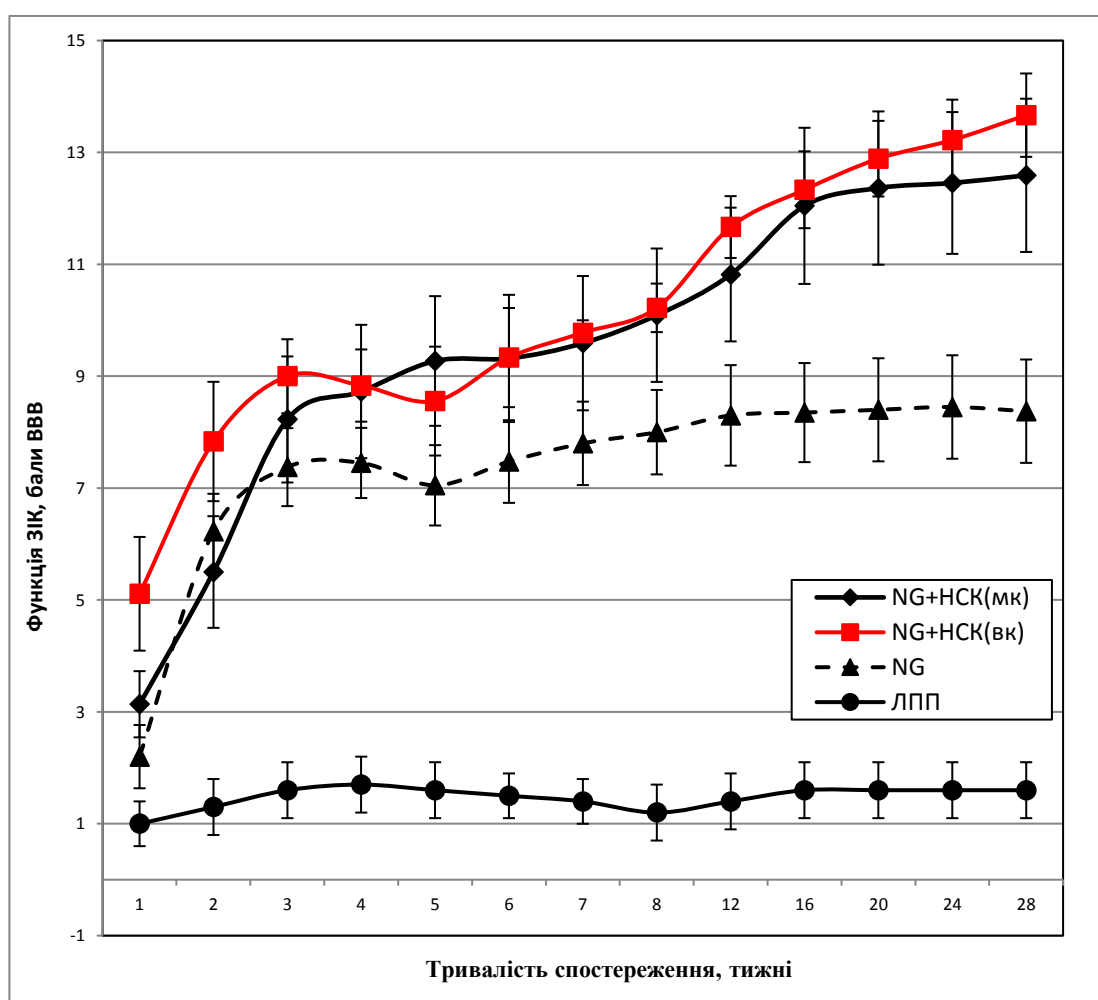
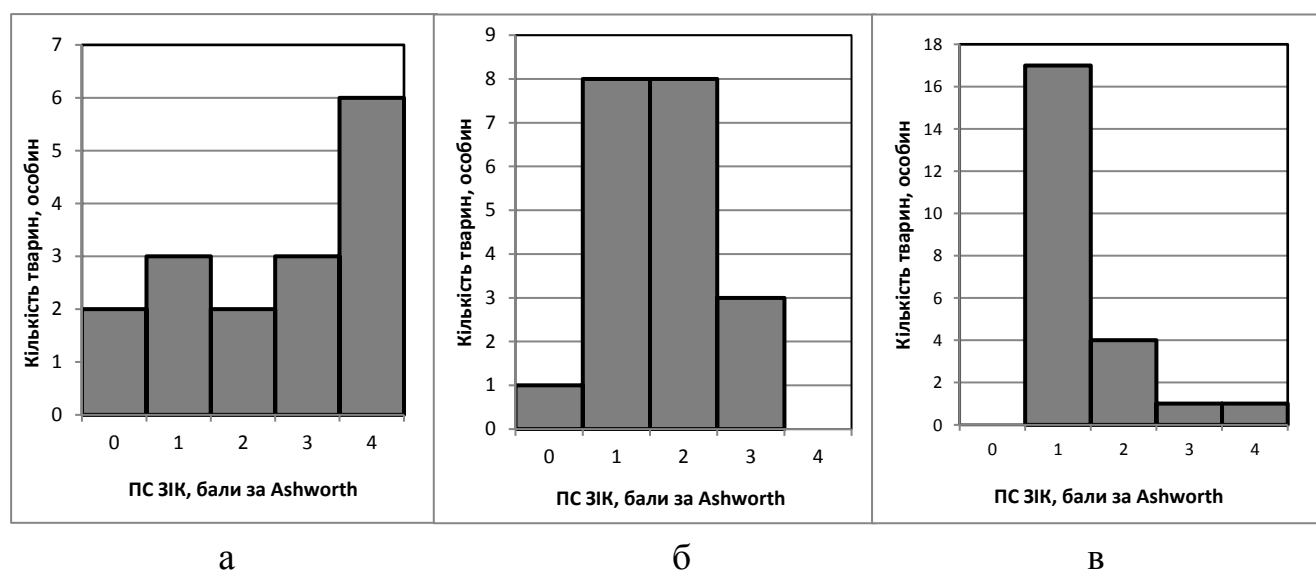


Рисунок 6.3 — Динаміка ПФ ЗІК у зазначених експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою). Терміни спостереження, на яких різниця ПФ ЗІК між групами статистично значуща, вказані у тексті

Протягом усього періоду спостереження ПФ ЗІК групи "NG+НСК", підгруп "NG+НСК_{вк}" та "NG+НСК_{мк}" достовірно перевищував показник групи "ЛПП" ($p < 0,001$). ПФ ЗІК підгрупи "NG+НСК_{вк}" достовірно перевищував показник групи "NG" станом на 7-му добу та протягом 12–28-го тижня, ПФ ЗІК підгрупи "NG+НСК_{мк}" — станом на 5-ий тиждень та протягом 16–28-го тижня (табл. Г.8). Максимальну, однак недостовірну різницю між значеннями ПФ ЗІК обох підгруп виявляли протягом 1–3-го тижня ($p = 0,17$, $p = 0,12$, $p = 0,2$, відповідно) [505].

6.1.2. Розподіл та динаміка ПС ЗІК.

Імплантація макропористого гідрогеля NG нормалізує розподіл індивідуальних значень ПС ЗІК, трансплантація НСК, асоційованих з матриксом NG, маргіналізує розподіл значень ПС ЗІК у бік 1 бала Ashworth (рис. 6.4) [506].



Рисунки 6.4 — Розподіл значень ПС ЗІК у групах "ЛПП" (а), "NG" (б) та "NG+НСК" (в) на 28-му тижні спостереження (у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень)

Станом на 7-му добу ПС ЗІК групи "NG+НСК" складав ($0,8 \pm 0,1$) бала Ashworth (рис. 6.5, табл. Г.9–Г.11), достовірно переважав показник групи "ЛПП"

($p=0,0002$) та групи "NG" ($p=0,03$). Значуще повільне збільшення ПС ЗІК реєстрували протягом 3-4-го тижня, більш інтенсивне — протягом 5-го тижня (до максимуму — $(1,7\pm 0,1)$ бала Ashworth). Станом на кінець 6-го тижня констатували статистично значуще зменшення ПС ЗІК до $(1,3\pm 0,1)$ бала, яке протягом наступного тижня змінювалося рівновеликим збільшенням. Починаючи з 8-го тижня і до кінця експерименту відмічали неухильне повільне зменшення ПС ЗІК, станом на 24-ий та 28-ий тиждень — значуще, до $(1,3\pm 0,1)$ бала Ashworth [506].

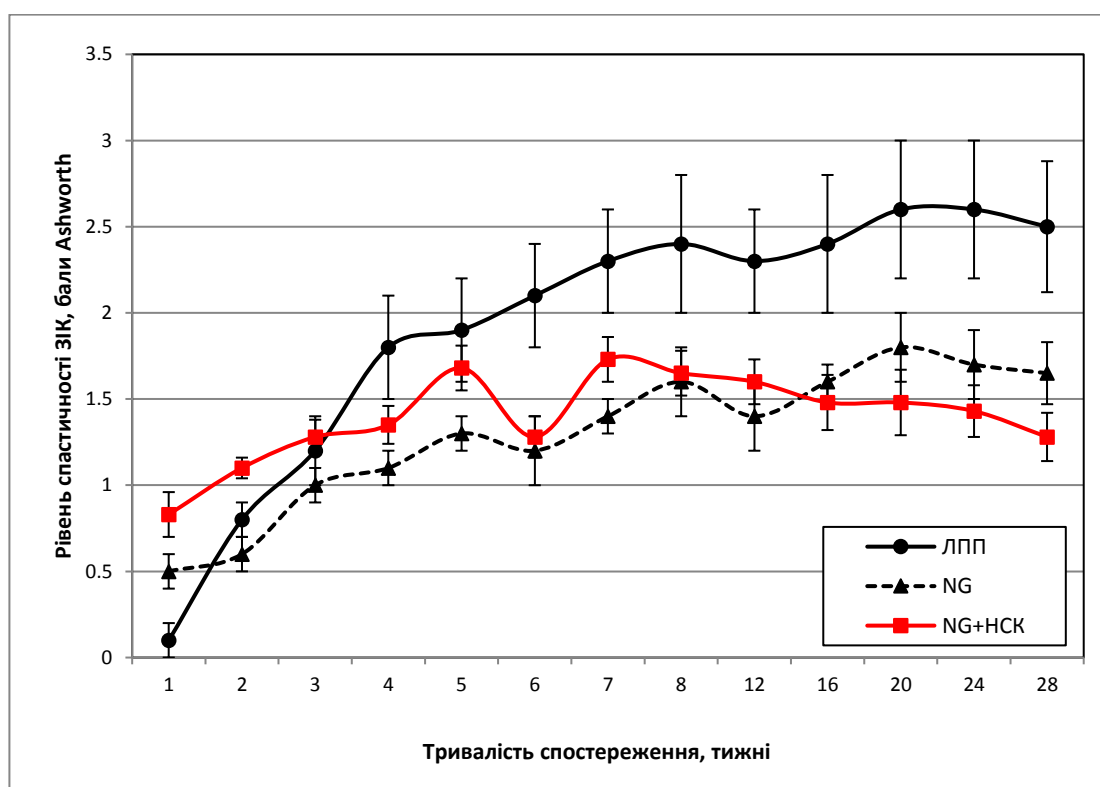


Рисунок 6.5 — Динаміка ПС ЗІК у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Достовірну різницю ($p<0,05$) ПС ЗІК між групами "NG+HCK" та "ЛПП" відмічали, окрім іншого, на 6–7-му та 16–28-му тижні, між групами "NG+HCK" та "NG" — на 1–2-му та 5-му тижні (табл. Г.11) [506].

Динаміка ПС ЗІК у підгрупі "NG+HCK_{БК}" (рис. 6.6, табл. Г.12, Г.13) включає статистично значуще збільшення до кінця 7-го тижня ($(1,8\pm 0,2)$ бала Ashworth;

найбільш інтенсивно — на 5-му тижні, $p=0,03$) та достовірне зменшення до 28-го тижня експерименту ($(1,2\pm 0,1)$ бала Ashworth, найбільш інтенсивне протягом 4-го, 6-го та 7-го місяця) [505].

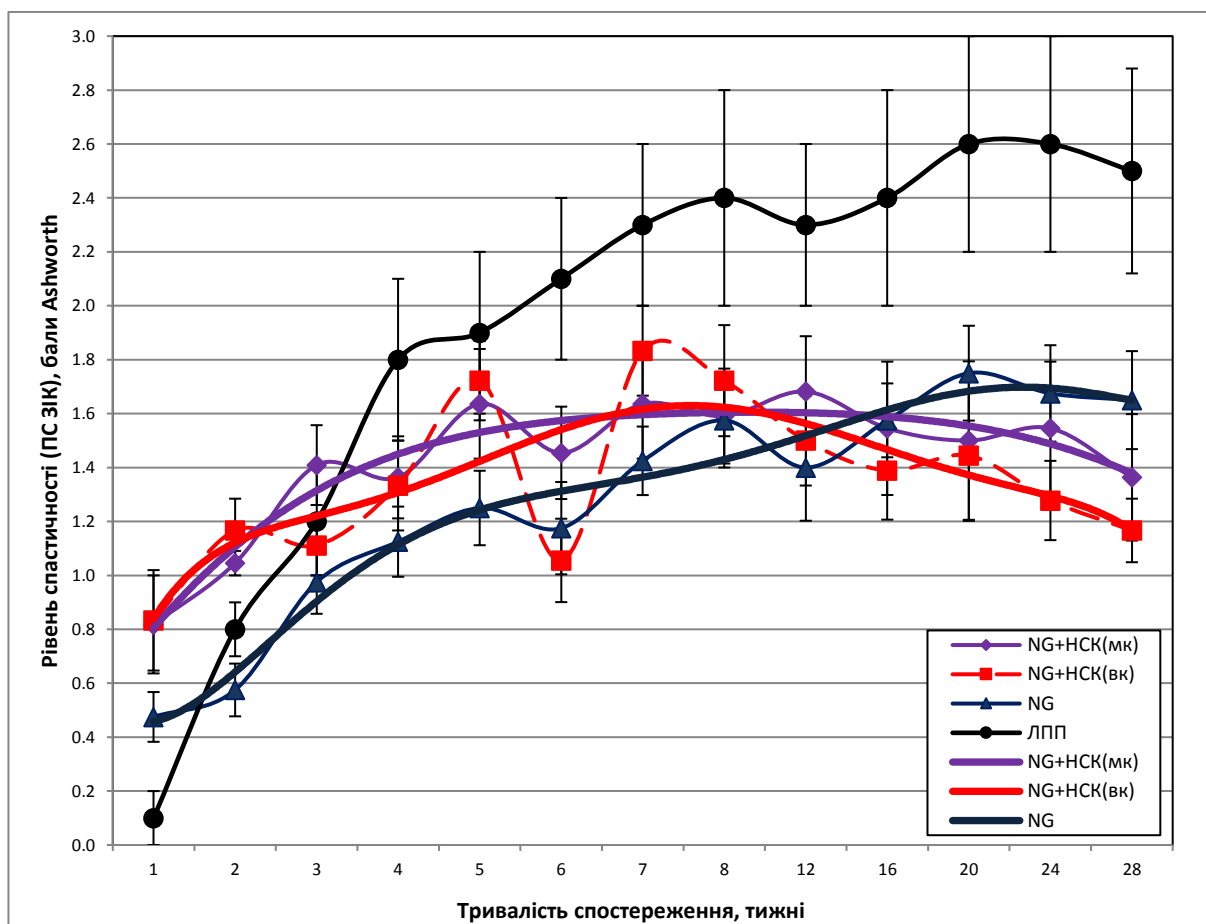


Рисунок 6.6 — Динаміка ПС ЗІК у зазначених експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою). Поліномальна апроксимація ряду даних ("NG", "NG+HCK_{ВК}", "NG+HCK_{МК}", міра поліному 6). Терміни спостереження, на яких різниця між значеннями ПС ЗІК експериментальних груп статистично значуща, наведені у тексті

Динаміка ПС ЗІК у підгрупі "NG+HCK_{МК}" відрізняється меншою тривалістю першої фази, під час якої спостерігали значуще інтенсивніше збільшення ПС ЗІК (3-й тиждень), і відсутністю другої фази (рис. 6.6, табл. Г.14, Г.15) [505].

Станом на 28-ий тиждень спостереження ПС ЗІК підгрупи "NG+HCK_{ВК}" склав (1,2±0,1) бала, підгрупи "NG+HCK_{МК}" — (1,4±0,2) бала Ashworth.

Статистично значущу різницю ($p < 0,05$) значень ПС ЗІК між підгрупою "NG+НСК_{вк}" та групою "NG" виявляли на 2-му і 5-му тижні спостереження, між підгрупою "NG+НСК_{мк}" та групою "NG" — на 2-му тижні, між підгрупами "NG+НСК_{вк}" та "NG+НСК_{мк}" — не виявили (*табл. Г.16*) [505].

6.1.3. Імуногістохімічні та морфологічні кореляти результативності відновного процесу у тварин групи "NG+НСК" у пізньому періоді травми.

Імуногістохімічна візуалізація маркеру нервових клітин та нервових волокон — β III-тубуліну (*рис. 6.7*) у зоні розташування імплантату через 28 тиж після моделювання травми доводить проростання нейритів у його товщу, де, поміж глибками гідрогелю, волокна формують потужні тяжі (*рис. 6.8 б, 6.9*). Джерелом волокон є, передусім, тканина реципієнтного спинного мозку, що добре видно із представленого візуального матеріалу (*рис. 6.7*).

Волокна формують пучки, отже провідним механізмом вrostання нейритів у товщу гелю є фасцикуляція (*пучкування*) — типова для розвитку більшості довгоаксонних шляхів ЦНС [51, с. 133]. У межовій зоні, до пучкування, волокна демонструють самостійний хід, зі складною, звивистою траєкторією (*рис. 6.7 б*), що підкреслює випадковий характер їх росту, найбільш ймовірно — механізмом пошукового спраутингу [51, с. 122–139].

Частина волокон володіє варикозитатною морфологією (*рис. 6.7 а*), характерною для нейритів серотонін-, норадрен- та пептидергічних нейронів. Враховуючи роль серотонін/норадренергічного апарату спинного мозку у забезпеченні збудливості мотонейронів (*п. 1.2.1.3*), базової мимовільної їх активності і тонуусу м'язів, а також у формуванні синдрому спастичності (*пн. 1.4.2.2, 1.4.2.3*), вивчення динаміки м'язового тонуусу за нейроінженерних втручань такого типу набуває значної актуальності.

Дослідження тканинної колокалізації GFP та β III-тубуліну (*рис. 6.8, 6.9*) виявило серед GFP-позитивних нащадків ксеногенних НСК клітини нейронального фенотипу, з високою ймовірністю — зрілі нейрони, що,

незважаючи на тривалий термін після імплантації матриксу, проявляють морфологічні ознаки життєдіяльності. Наскільки ймовірною є реалізація помилкової візуалізації (*перехресна афінність антитіл, горизонтальне розповсюдження гену GFP серед клітин реципієнтного організму тощо*) на даний час невідомо.

Незвичною виявилася картина тканинної експресії GFAP — базового маркера астроцитів (*рис. 6.9*). Астроцитарні скупчення поряд з нейрональними β III-тубулін/GFP-позитивними мають розеткоподібну морфологію, присутні поряд з речовиною імплантата, ймовірно, сформовані за участю нащадків GFP-позитивних НСК, при цьому товща гідрогелю залишається вільною від експресії GFAP.

Нез'ясованою є природа округлих зон найбільш інтенсивної експресії GFP (*рис. 6.9*): колокалізація нейронального та астроцитарного маркерів у товщі цих зон не виявлена, β III-тубулін-позитивні волокна огинають їх, що вказує на їх щільну природу, у товщі деяких з них (*праворуч*) безперечно наявні зони негативної візуалізації глибок речовини матриксу NG. Ймовірність такого значного представництва олігодендрогліальних нащадків GFP-позитивних НСК, на нашу думку, низька. У попередніх дослідженнях [51, с. 733, *рис. 10.29, 10.36*] на віддалених термінах спостереження у безпосередній близькості до речовини гелю ми виявляли охоплюючі підковоподібні поліядерні клітини, найбільш ймовірно — фагоцитарного типу, а також щільні розростання сполучної тканини з характерними клітинним та волокнистим компонентами. Ймовірно, виявлені GFP-позитивні округлі скупчення є саме такими реактивними структурами; незрозумілим є їх інтенсивна взаємодія з використаними у дослідженні анти-GFP-антитілами. Припущення стосовно природи виявлених структур включають: **1)** клітини скупчень є нащадками трансплантованих елементів культури НСК (*випадкова інкорпорація в культуру фібробластів, мезенхімне диференціювання НСК*); **2)** клітини скупчень є похідними тканини реципієнтного спинного мозку, трансфектованими геном GFP; **3)** використані у дослідженні антитіла (*первинні*

анти-GFP або вторинні, мічені флюорофором) перехресно взаємодіють з клітинами мезенхімного диферону, густо представленими у вказаних утворах.

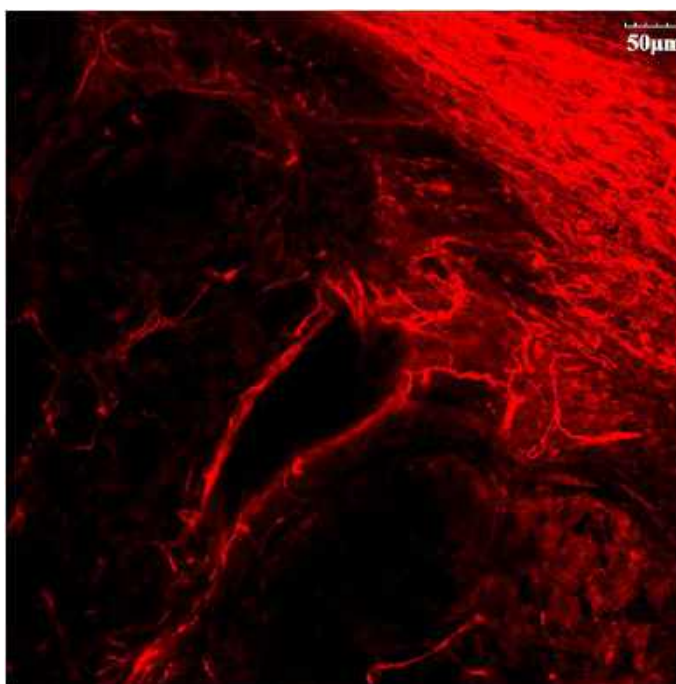
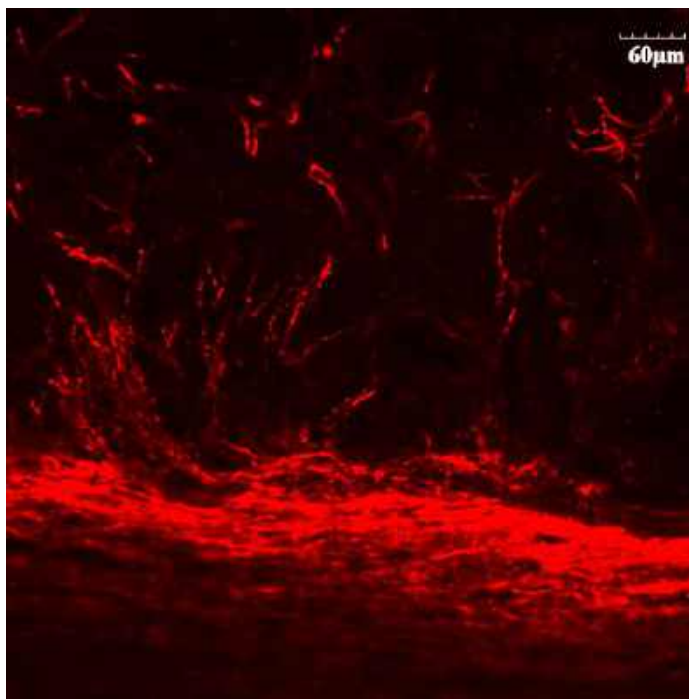


Рисунок 6.7 — Мікрофотографії речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з НСК, поблизу оточуючої тканини спинного мозку через 28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти β III-тубуліну (червоний колір). Масштаб наведено у верхньому правому куті (*a* — 60 мкм, *б* — 50 мкм)

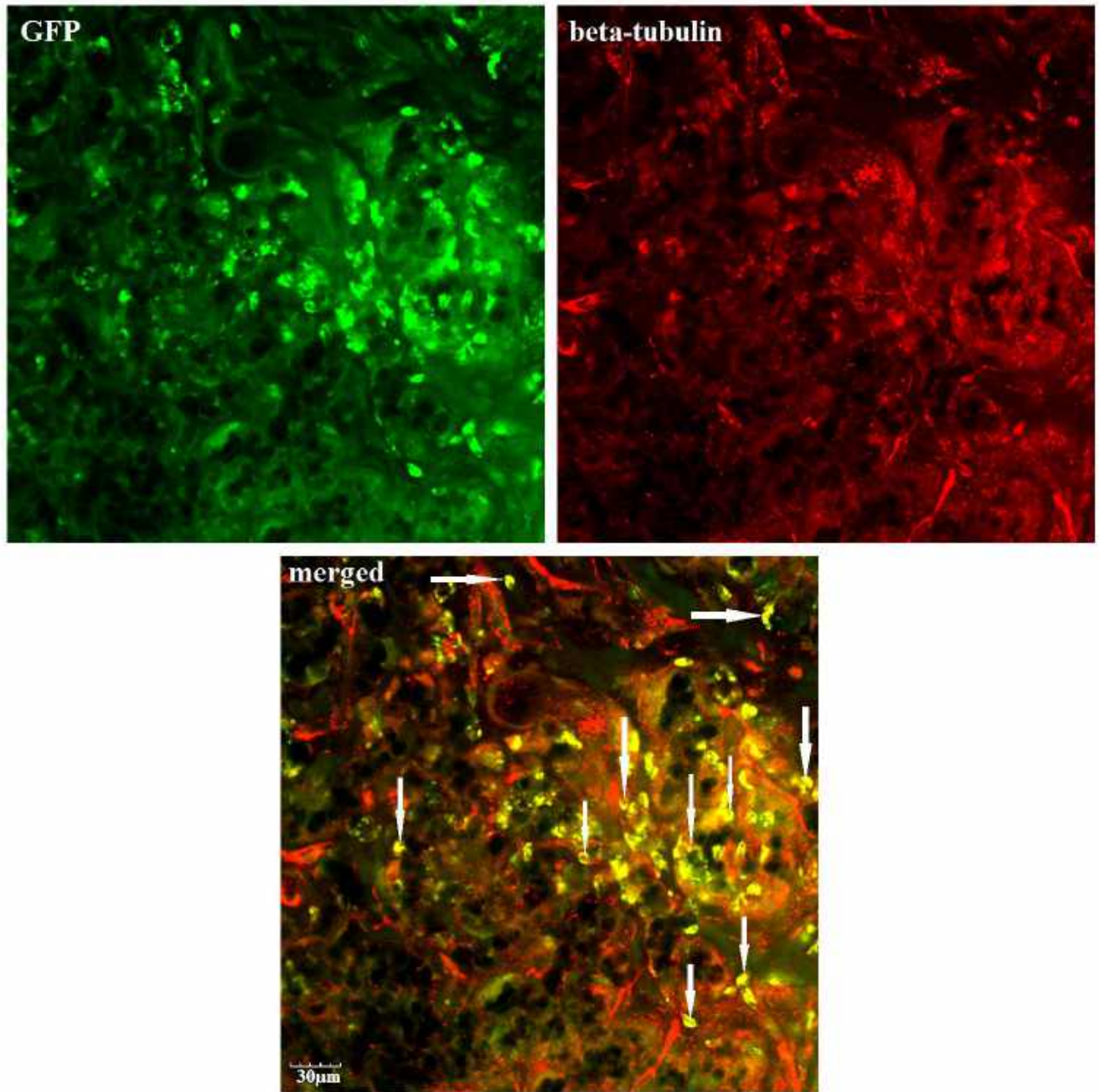


Рисунок 6.8 — Мікрофотографії центральної зони речовини імпантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з НСК, через 28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти β III-тубуліну (*червоний колір*) та GFP (*зелений колір*), конфокальне співставлення (*merged*). Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безколірних глибоких зон. Масштаб наведено на нижньому мікрофото (*30 мкм*)

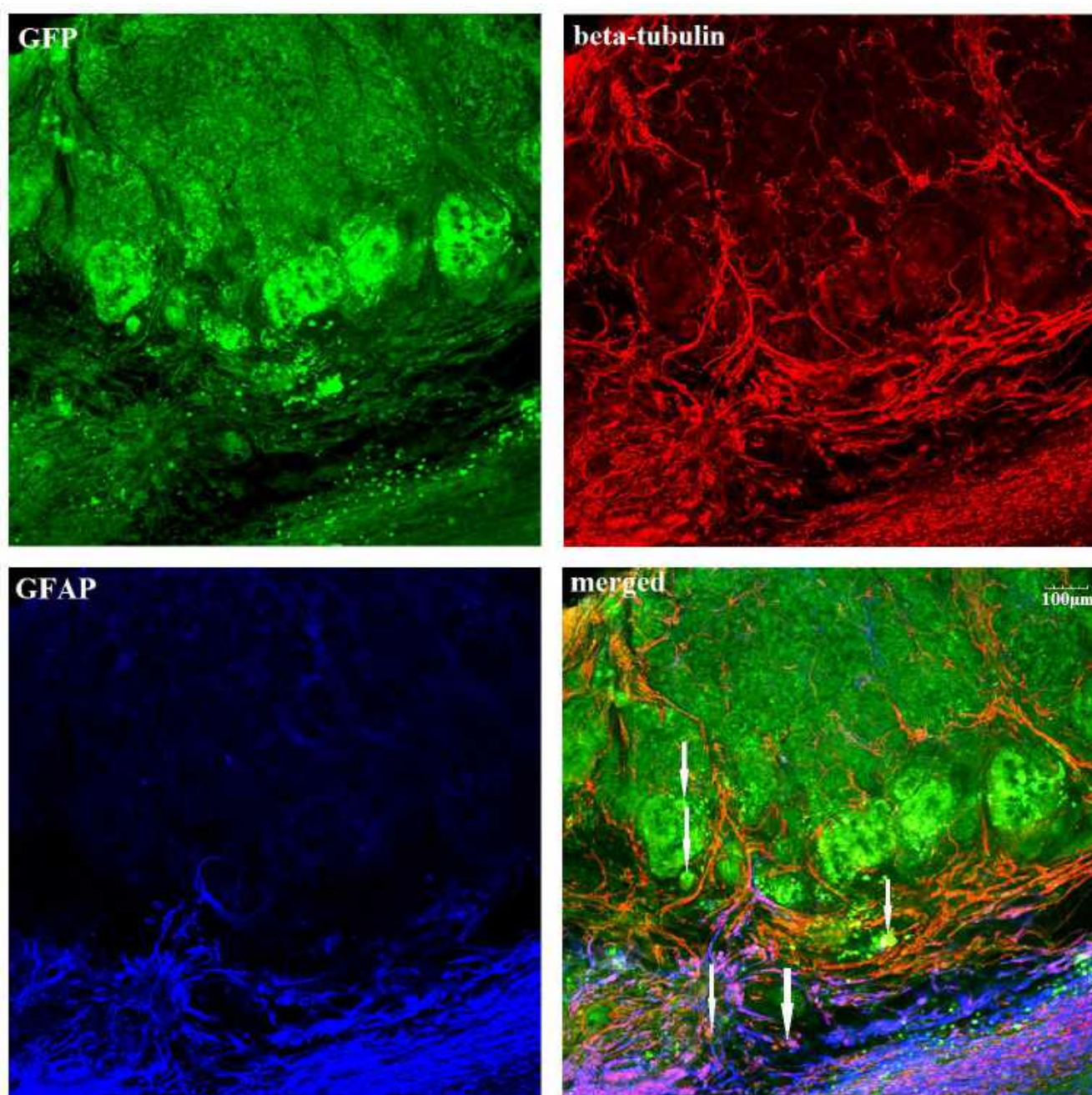


Рисунок 6.9 — Мікрофотографії центральної зони речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з НСК, через 28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти β III-тубуліну (червоний колір), GFP (зелений колір) і гліального кислого фібрилярного білка (GFAP, синій колір). На нижньому правому мікрофото (конфокальне співставлення) стрілками вказано нейрональні нащадки GFP-позитивних НСК. Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безколірних глибоких зон. Масштаб наведено на нижньому правому мікрофото (100 мкм)

6.2. Вплив імплантації макропористого гідрогеля у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки та динаміку спастичності після спінальної травми

6.2.1. Розподіл та динаміка ПФ ЗІК.

Імплантація макропористого гідрогеля у комплексі з СККМ не нормалізує розподіл ПФ ЗІК (рис. 6.10 а). Динаміка ПФ ЗІК у групі "NG+СККМ" двофазна: перша фаза триває протягом 1–2-го тижня, друга — протягом 3–28-го тижня (рис. 6.10 б, табл. Г.17, Г.18). Протягом 2-го тижня спостерігали найінтенсивніший значущий приріст ПФ ЗІК (з $(2,5 \pm 0,5)$ до $(5,7 \pm 1,0)$ бала ВВВ, $p=0,001$), протягом 4–5-го тижня — менш інтенсивне, проте значуще збільшення ($p=0,014$; $p=0,002$), протягом 6–7-го тижня — недостовірне збільшення, протягом 8–24-го — поступове значуще ($p < 0,05$) збільшення ПФ ЗІК до $(11 \pm 1,5)$ бала ВВВ [507].

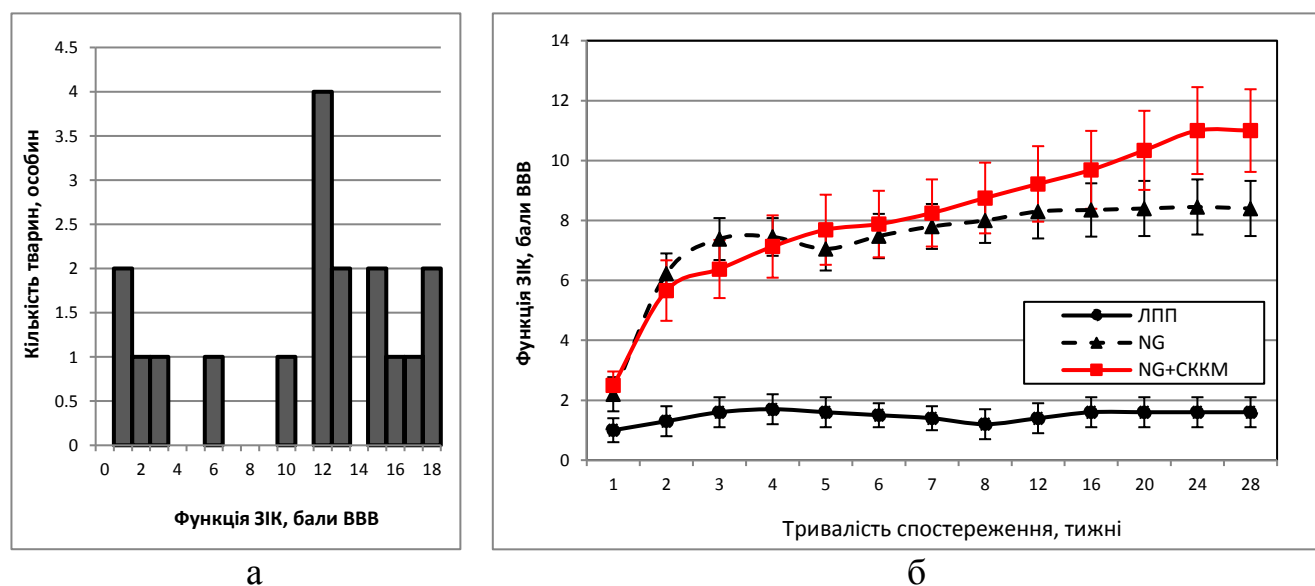


Рисунок 6.10 — *а*: Розподіл значень ПФ ЗІК у експериментальних групах на 28-му тижні спостереження (у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень);

б: Динаміка ПФ ЗІК у зазначених експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Значення ПФ ЗІК наприкінці експерименту відповідає руховій активності, при якій тварина під час руху по горизонтальній поверхні часто або постійно ($>50\%$ часу) підтримує масу тіла, наявна плантарна постановка стопи, однак відсутня координація крокового ритму кінцівок [451]. Виразною особливістю динаміки відновного процесу у групі "NG+СККМ" є лінійний характер збільшення ПФ ЗІК протягом 3–24-го тижня спостереження, $V_{\text{ПФ}}$ протягом другої фази стала, втричі менша, ніж під час першої фази (п. 7.3.3). Статистично значущу різницю ПФ ЗІК між групами "NG+СККМ" та "ЛПП" відмічали протягом 1–28-го тижня ($p \leq 0,02$; табл. Г.3). Максимальну, однак недостовірну ($p=0,055$) різницю між групами "NG+СККМ" та "NG" виявляли на 24-му тижні спостереження [507].

6.2.2. Розподіл та динаміка ПС ЗІК.

Трансплантація СККМ, асоційованих з макропористим гідрогелем NG, видозмінює розподіл ПС ЗІК (рис. 6.11 а); динаміка ПС ЗІК у групі "NG+СККМ" в цілому аналогічна виявленій для групи "NG" (рис. 6.11 б, табл. Г.19, Г.20), відрізняється відсутністю значущого приросту протягом 3-го тижня, наявністю достовірного приросту протягом 3–5-го місяця. Станом на 28-ий тиждень спостереження ПС ЗІК у групі складав ($1,7 \pm 0,3$) бала Ashworth. Статистично значущу різницю між значеннями ПС ЗІК груп "NG+СККМ" та "ЛПП" виявляли на 7-му добу та 7–8-му і 16-му тижнях; максимальну, однак недостовірну різницю ПС ЗІК між групами "NG+СККМ" та "NG" виявляли на 12-му тижні спостереження ($p=0,059$; табл. Г.11) [10].

Для висунення прийнятних припущень щодо механізмів потенціювання впливу імплантації макропористого гідрогеля NG на перебіг спінальної травми у присутності ксеногенних СККМ слід враховувати, що будь-який клітинний нейротрансплантат, зокрема мезенхимальної генеалогії, є тригером низки імунних реакцій, потенціює і подовжує тканинне запалення у перифокальній зоні [384, 429, 508], результат таких реакцій стосовно реципієнтного спинного мозку неод-

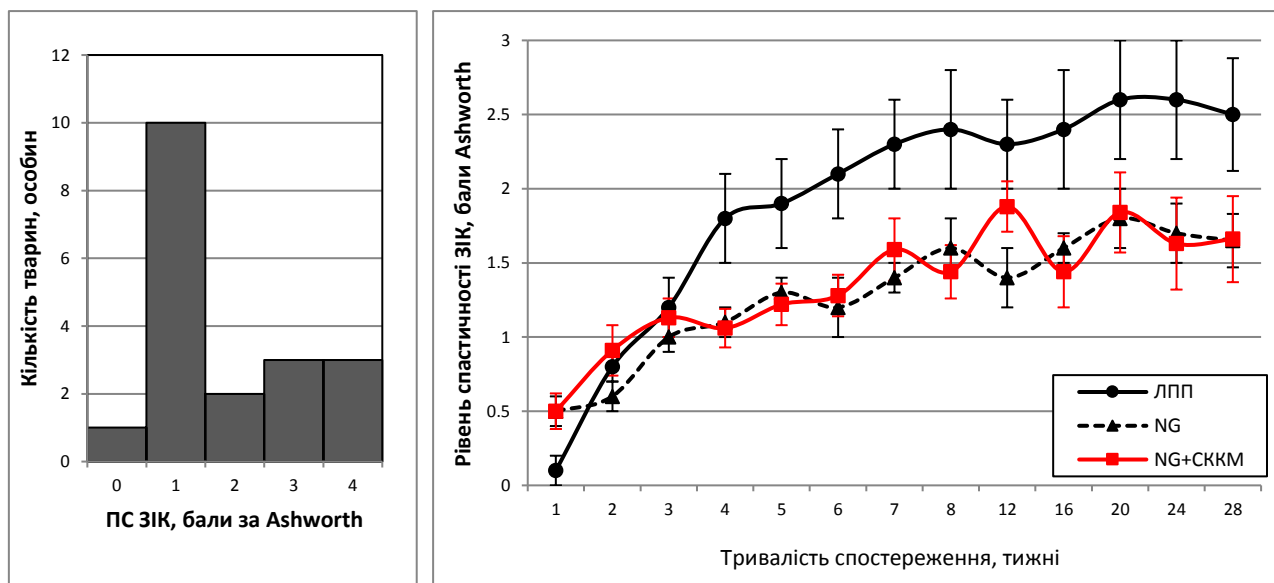


Рисунок 6.11 — **а**: Розподіл значень ПС ЗІК у експериментальних групах на 28-му тижні спостереження (у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень); **б**: Динаміка ПС ЗІК у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; терміни, на яких різниця значень ПС ЗІК статистично значуща, вказані у тексті)

нозначний. Позитивний ефект СККМ пов'язують з їх здатністю модулювати імунні реакції у зоні травми шляхом продукції низки цитокінів, активувати антиоксидантні системи клітин перифокальної зони, чинити захисний вплив на аксони, потенціювати їх спраутинг та мієлінізацію [385]. Враховуючи, що макропористий гідрогель NG чинить подібний вплив на перебіг спінальної травми, який включає обмеження травматичної геморагії, запальних реакцій, активацію цитопротекторних систем, зокрема експресії білків теплового шоку [509], потенціювання спраутингу та росту нервових волокон [51, 448], висновок щодо синергії обох нейроінженерних засобів видається аргументованим.

6.2.3. Імуногістохімічні та морфологічні кореляти результативності відновного процесу у тварин групи "NG+СККМ" у пізньому періоді травми.

Картина розподілу новоутворених нервових волокон у товщі імплантату нагадує виявлену для групи "NG+НСК" (рис. 6.7–6.9), хід волокон свідчить про їх походження з тканини реципієнтного спинного мозку, деякі з них володіють варикозитатною морфологією (рис. 6.12), густина просторового розподілу приблизно стала по всій площі імплантату.

Станом на 28-ий тиждень спостереження у товщі гелю чітко візуалізуються GFP-позитивні клітини — ймовірні нащадки трансплантованих у асоціації з макропористим гідрогелем елементи культури СККМ (рис. 6.13, 6.14). Деякі з них експресують β III-тубулін та GFAP або лише β III-тубулін (рис. 6.14), що вказує на ймовірність нейрогенного диференціювання СККМ.

Нез'ясованим є значне поширення експресії GFP у зоні імплантації, інтерпретація цього факту у контексті мезенхимної природи СККМ найбільш обґрунтована. Поряд з цим, GFAP-позитивний компонент у товщі гідрогелю більш виразний, ніж у випадку трансплантації НСК у асоціації з макропористим гідрогелем (п. 6.1.3), представлений не лише дифузно, а й дискретно (рис. 6.14). Це свідчить про більш активне залучення астроцитарної глії до процесу організації у зоні імплантації макропористого гідрогелю, у випадку його передтрансплантаційної асоціації з СККМ. Для детального вивчення природи коекспресуючих клітин необхідні подальші імуногістохімічні та молекулярно-генетичні дослідження.

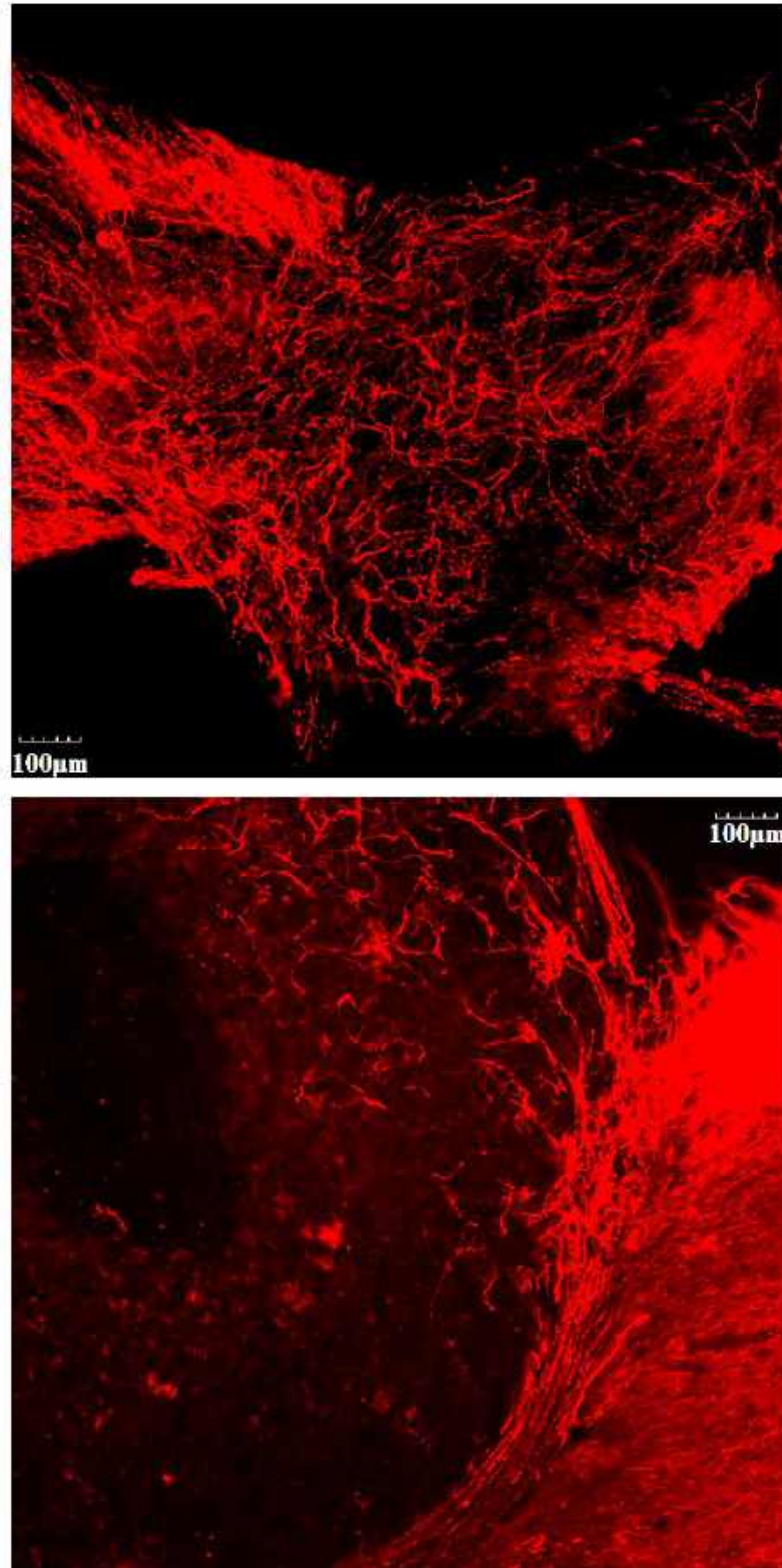


Рисунок 6.12 — Мікрофотографії центральної ділянки (*верхнє мікрофото*) речовини імпантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СККМ, та поблизу оточуючої тканини спинного мозку (*нижнє мікрофото*) через 28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти β Ш-тубуліну (*червоний колір*). Масштаб наведено у нижньому лівому та правому верхньому куті (*100 мкм*)

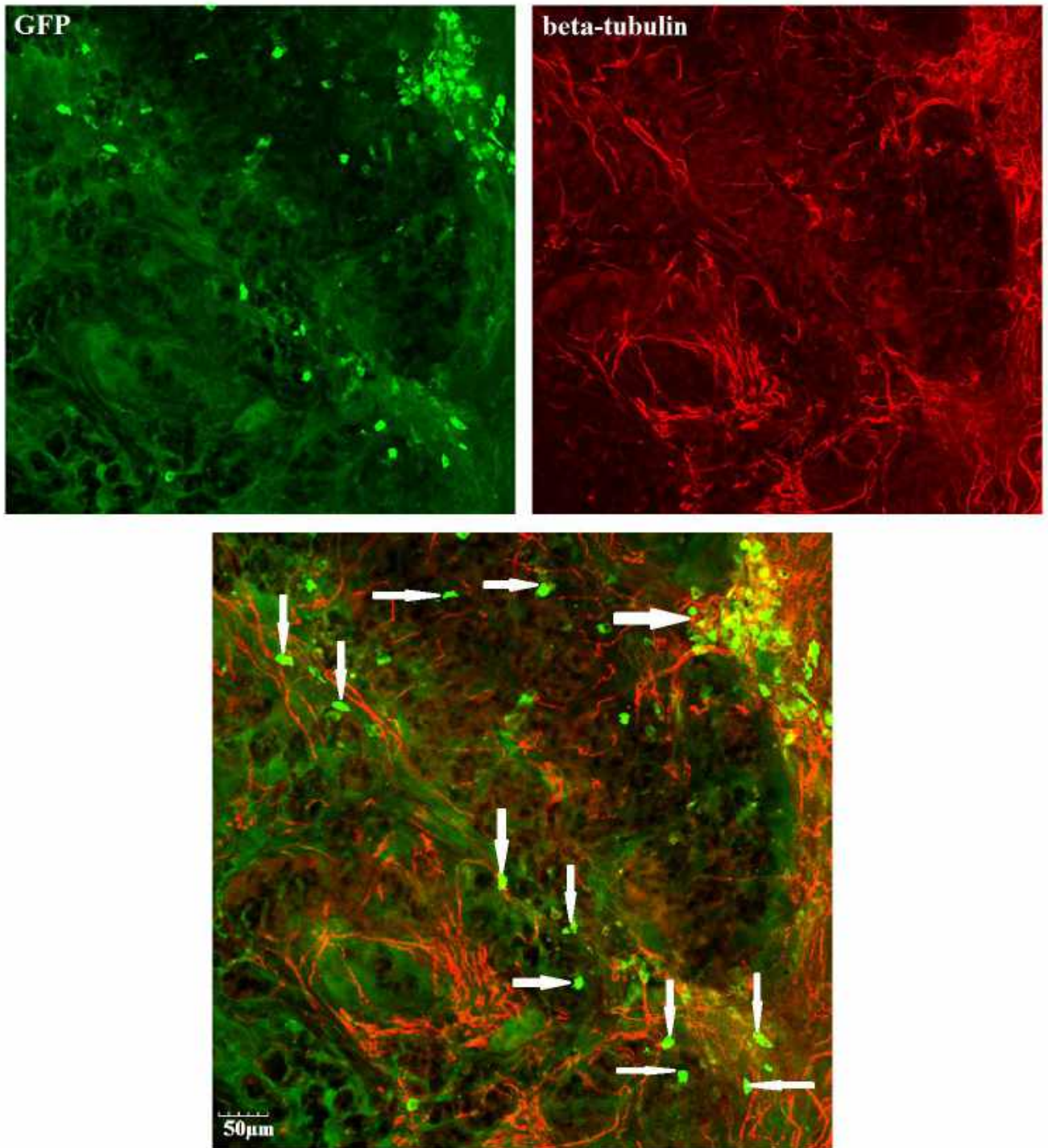


Рисунок 6.13 — Мікрофотографії центральної ділянки речовини імпантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СККМ, через 28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти β III-тубуліну (червоний колір) і GFP (зелений колір). На нижньому мікрофото (конфокальне співставлення) стрілками вказано нейрональні нащадки GFP-позитивних СККМ. Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безколірних глибоких зон. Масштабну смужку наведено на нижньому мікрофото (50 мкм)

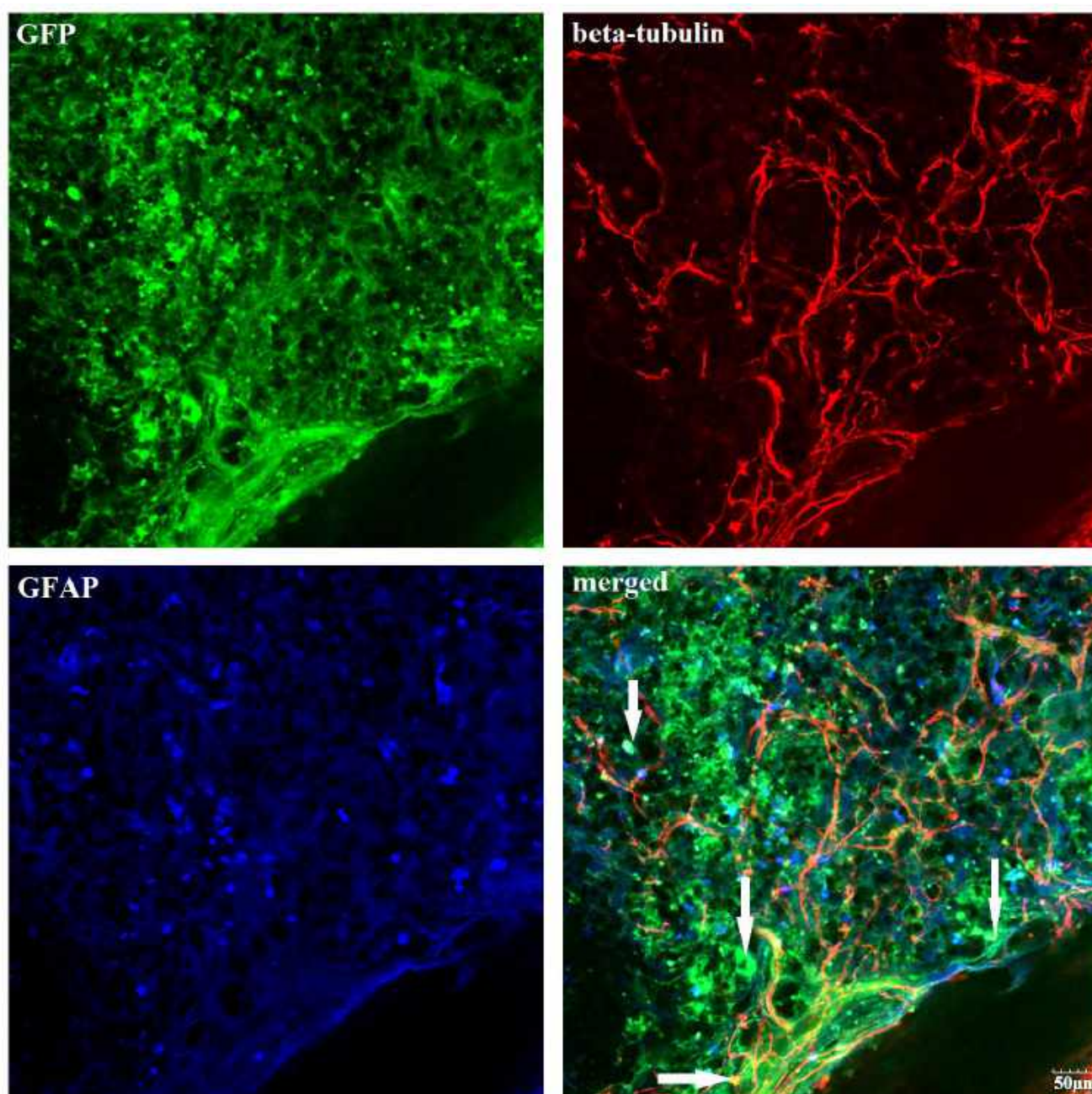


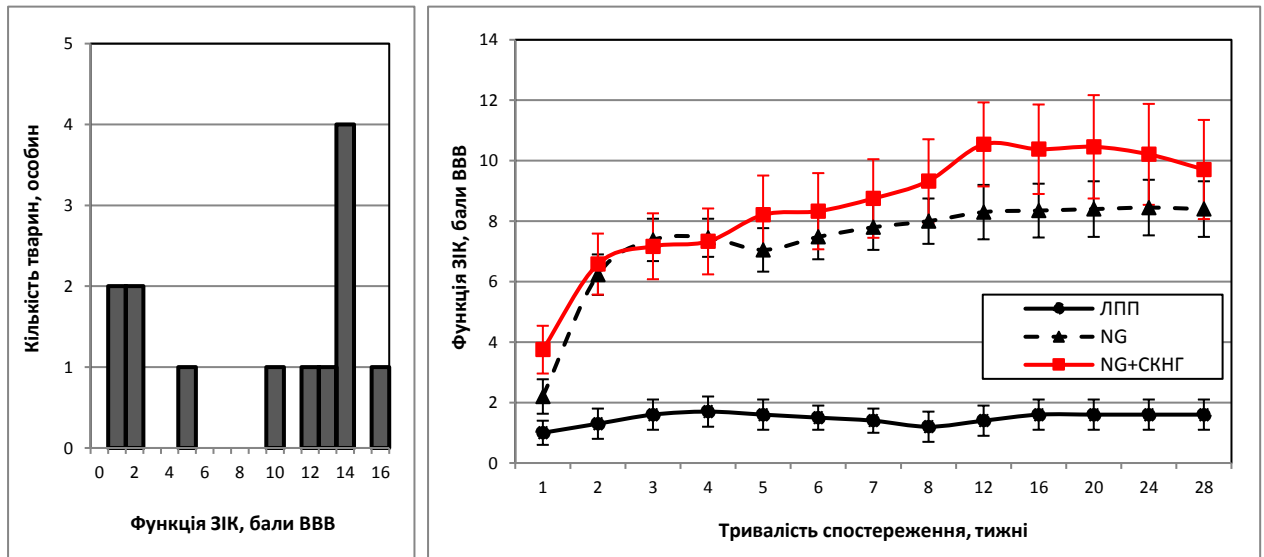
Рисунок 6.14 — Мікрофотографії центральної зони речовини імпантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СККМ, через 28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP (зелений колір), β III-тубулін (червоний колір) та GFAP (синій колір). На нижньому правому мікрофото (конфокальне співставлення) стрілками вказано нащадки СККМ, позитивні стосовно β III-тубуліну та GFAP. Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безколірних глибоких зон. Масштаб наведено на нижньому правому мікрофото (50 мкм)

6.3. Вплив імплантації макропористого гідрогеля у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок та динаміку спастичності після травми спинного мозку

6.3.1. Розподіл та динаміка ПФ ЗІК.

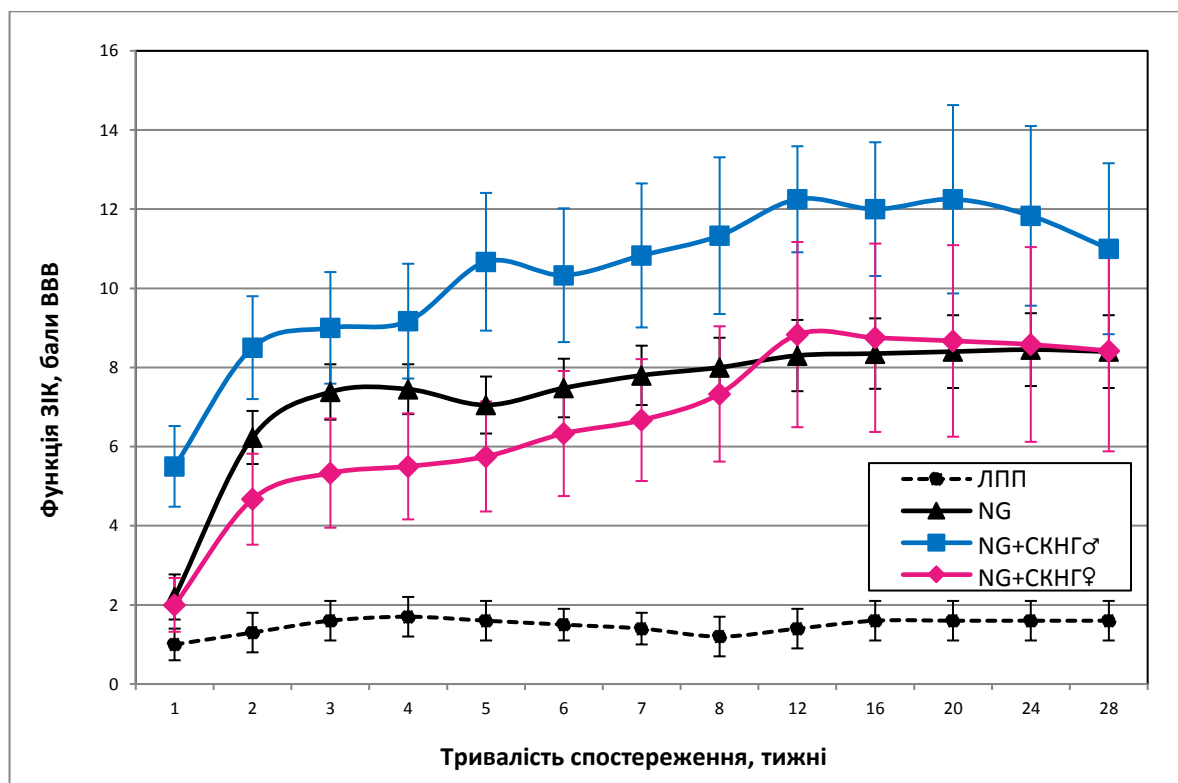
Імплантація макропористого гідрогеля у комплексі з СКНГ призводить до формування двох рівновеликих підгруп індивідуальних значень ПФ ЗІК (0–5 балів BBB та 10–16 балів BBB; рис. 6.15), які співпадають з підгрупами "NG+СКНГ♂" та "NG+СКНГ♀" [510]. Динаміка ПФ ЗІК у групі відрізняється від описаної для групи "NG+НСК" (п. 6.1.1) наявністю фази прикінцевого регресу (рис. 6.15 б, табл. Г.21, Г.22). Протягом 1–2-го тижня спостерігали швидке статистично значуще ($p \leq 0,002$) збільшення ПФ ЗІК до $(6,6 \pm 1,0)$ бала BBB, протягом 3–4-го тижня — відсутність змін ПФ ЗІК, протягом 5-го, 8-го тижня та 3-го місяця — достовірне ($p < 0,05$) збільшення ПФ ЗІК з екстремумом на 12-му тижні ($(10,5 \pm 1,4)$ бала BBB), впродовж 6–7-го місяця — зменшення ($p = 0,043$) до $(9,7 \pm 1,6)$ бала BBB. Статистично значущу ($p \leq 0,02$) різницю ПФ ЗІК між групами "NG+СКНГ" та "ЛПП" виявляли протягом усього періоду спостереження; максимальну, однак недостовірну, різницю між групами "NG+СКНГ" та "NG" відмічали на 12-му та 16-му тижні (табл. Г.3) [510].

Достовірне збільшення ПФ ЗІК у підгрупі "NG+СКНГ♂" відзначали на 2-му, 4–5-му тижнях та впродовж 3-го місяця. У підгрупі "NG+СКНГ♀" виявляли значуще збільшення ПФ ЗІК на 2-му, 7–8-му тижнях, зменшення — протягом 5-го місяця (рис. 6.15 в, табл. Г.23–Г.26). Достовірна ($p < 0,05$) різниця між ПФ ЗІК підгрупи "NG+СКНГ♂" та групи "NG" виявлена на 1–2-му та 5–16-му тижнях, між ПФ ЗІК підгруп "NG+СКНГ♂" та "NG+СКНГ♀" — на 1–6-му тижні; значуща різниця між ПФ ЗІК підгрупи "NG+СКНГ♀" та групи "NG" впродовж експерименту відсутня, максимальні її значення характерні для 3–4-го тижня спостереження (табл. Г.27) [510].



а

б



в

Рисунок 6.15 — **а**: Розподіл значень ПФ ЗІК у експериментальних групах на 28-му тижні спостереження (у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень); **б, в**: Динаміка ПФ ЗІК у зазначених експериментальних групах та підгрупах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; терміни, на яких різниця значень показника достовірна, вказано у тексті)

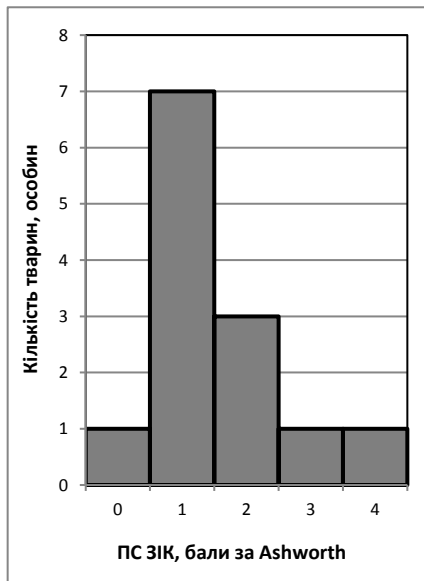
6.3.2. Розподіл та динаміка ПС ЗІК.

Імплантація макропористого гідрогеля, асоційованого з СКНГ, нормалізує розподіл значень ПС ЗІК (рис. 6.16 а); динаміка ПС ЗІК групи "NG+СКНГ" нагадує виявлену для групи "NG" (рис. 6.16 б, рис. Г.28, Г.29), відрізняючись наявністю значущого приросту протягом 3-го та 7-го тижня, 4-го та 5-го місяця. Станом на 28-ий тиждень спостереження ПС ЗІК у групі складав $(1,6 \pm 0,3)$ бала Ashworth [511].

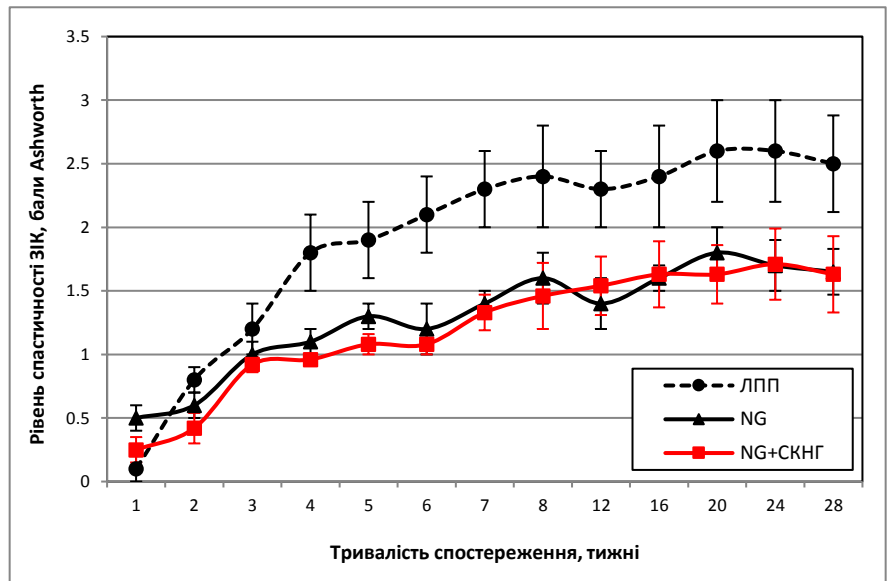
Значуще збільшення ПС ЗІК у підгрупі "NG+СКНГ δ " спостерігали лише протягом 3-го тижня ($p=0,028$), у підгрупі "NG+СКНГ ϕ " — протягом 3, 7-го та 8-го тижнів. Станом на 28-ий тиждень експерименту значення ПС ЗІК у обох підгрупах практично співпадали зі значенням групи "NG" (рис. 6.16 в, табл. Г.30–Г.33) [511]. Значущу ($p<0,05$) різницю значень ПС ЗІК між групами "NG+СКНГ" та "ЛПП" виявляли на 2-му, 4–7-му та 20-му тижнях; максимальну, однак недостовірну, різницю між групами "NG+СКНГ" та "NG" відмічали на 7-му добу спостереження ($p=0,13$; табл. Г.11) [511].

Різниця між значеннями ПС ЗІК підгрупи "NG+СКНГ δ " та групи "NG", а також підгруп "NG+СКНГ δ " і "NG+СКНГ ϕ " статистично значуща протягом 1–2-го тижня ($p<0,05$), різниця між значеннями ПС ЗІК підгруп "NG+СКНГ δ " та "NG+СКНГ ϕ " недостовірна, максимальна протягом 3-го місяця ($0,83$ бала Ashworth; $p=0,124$; табл. Г.34) [511].

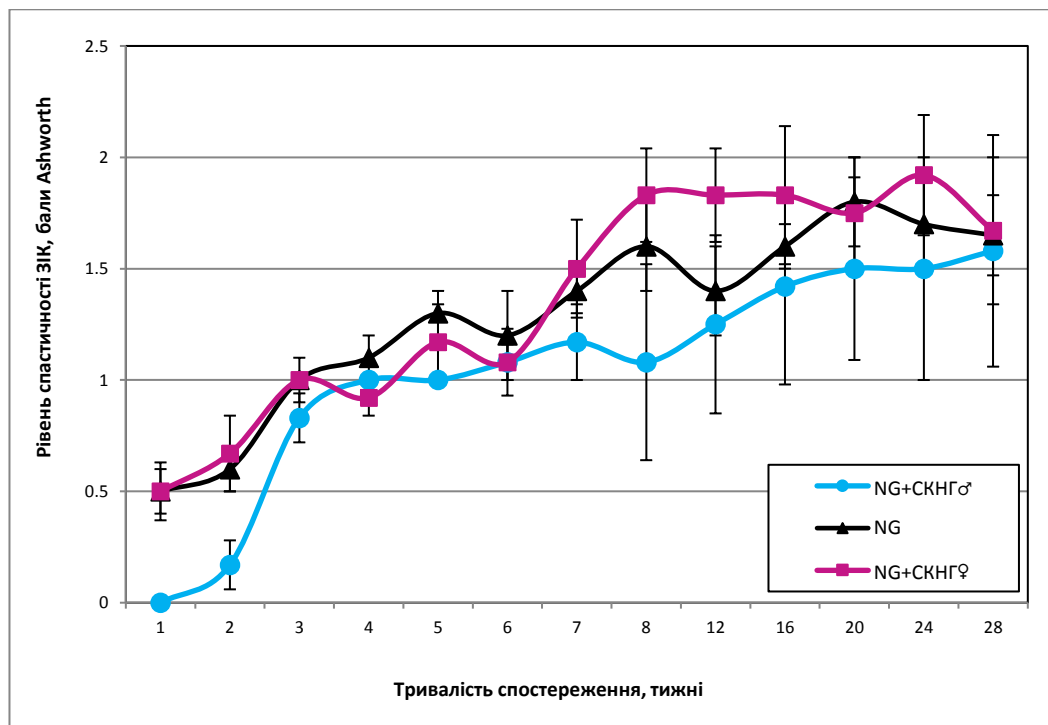
Багатьма дослідженнями встановлено негативний вплив факту різностатевості донора та реципієнта (*'sex-mismatched transplantation'*) на результативність трансплантації [512], що обумовлено експресією кодованих генами Y та X-хромосоми протеїнових антигенів (*антигенів Y-H та X-H, відповідно*) — представників так званих другорядних антигенів гістосумісності (*'minor histocompatibility antigens', mHAs; звідси аббревіатура Y-H та X-H*) [513]. Ці антигени належать пептидам, які утворюються внаслідок протеолізу білків (*кодованих у тому числі генами статевих хромосом*) і викладаються у молекулярних жолобах презентуючих молекул головного комплексу гістосуміс-



а



б



в

Рисунок 6.16 — *а*: Розподіл значень ПС ЗІК у групі "NG+СКНГ" на 28-му тижні спостереження (у випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень); *б, в*: Динаміка ПС ЗІК у у групах "ЛПП", "NG", "NG+СКНГ" (*б*), а також підгрупах "NG+СКНГ♂" і "NG+СКНГ♀" (*в*) впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

ності [512, 513]. На нашу думку, описаний імунологічний механізм є причиною практично повного нівелювання позитивного ефекту СКНГ на тлі імплантації макропористого гідрогеля у відтвореному нами випадку різностатевості донора (*миша–самець*) та реципієнта (*щури–самки підгрупи "NG+СКНГ♀"*).

Більш щадний варіант перебігу синдрому посттравматичної спастичності у підгрупі "NG+СКНГ♂" протягом 1–2-го та 3-го місяця, на нашу думку, пов'язаний з позитивним впливом СКНГ на перебіг спінальної травми та регенераційного процесу, його відсутність у підгрупі "NG+СКНГ♀" може бути пояснена аналогічно, на основі механізму негативного імунного впливу на трансплантовані клітини з боку реципієнта — тварини протилежної статі [512]. Важливо, що пік збільшення спастичності у тварин підгрупи "NG+СКНГ♀" припадає на 6–8-ий тиждень спостереження, що означає залучення до патофізіологічного механізму не лише ранніх, спричинених іншостатевістю трансплантованих клітин, а й відтермінованих альтераційних реакцій — запальної тканинної відповіді на трансплантат. З'ясування природи вторинної альтерації (п. 5.3.2) чи іншої причини збільшення спастичності, не синхронізованої зі зменшенням ПФ ЗІК, потребує подальших ретельних досліджень.

6.3.3. Імуногістохімічні та морфологічні кореляти результативності відновного процесу у тварин групи "NG+СКНГ" у пізньому періоді травми.

Імуногістохімічна картина у зоні імплантації макропористого гідрогеля, асоційованого з СКНГ, отримана на 28-му тижні спостереження (рис. 6.17, 6.18), демонструє значно меншу просторову густину нервових волокон у товщі матриксу — від практично повної відсутності (рис. 6.17), до картини, співставної з виявленими у групах "NG+НСК" та "NG+СККМ" (рис. 6.18). У товщі гідрогелю спостерігають поодинокі GFP-позитивні клітини — ймовірні нащадки трансплантованих СКНГ. Кількість таких клітин співмірна виявленій для тварин групи "NG+СККМ" (рис. 6.13), фенотип — позанейрональний, коекспресія GFP та βIII-тубуліну відсутня. Морфологія GFP-позитивних клітин, наявність у деяких

з них просторової асоціації з нервовими волокнами свідчить про вірогідність їх олігодендрогліального, астроцитарного чи мезенхимного (*ендотеліального, фагоцитного чи фібробластного*) фенотипу. Серед імуногістограм не виявлено характерної для тварин групи "NG+СККМ" високої щільності тканинних елементів, що реагують з анти-GFP антитілами. Цей факт потребує окремого пояснення, зважаючи на генеалогічну близькість та перекриття множин диференційованих нащадків СККМ та СКНГ. Серед нервових волокон у товщі гелю спостерігали варикозитатні (*рис. 6.18, верхня частина*). Наявність у товщі імплантованого матриксу поодиноких β III-тубулін-позитивних клітин (*рис. 6.18, верхнє праве мікрофото, вказано стрілками*), за відсутності помилкової ідентифікації, свідчить про їх утворення *de novo*. Генеалогія таких клітин невідома, найбільш ймовірно, пов'язана з аутохтонними стовбуровими клітинами реципієнта. Оскільки функціональна ефективність відновного втручання у групі "NG+СКНГ" рівновелика виявленій для групи "NG+НСК", розюча різниця імуногістохімічної картини у зоні імплантації матриксу потребує пояснення на основі ширших додаткових досліджень.

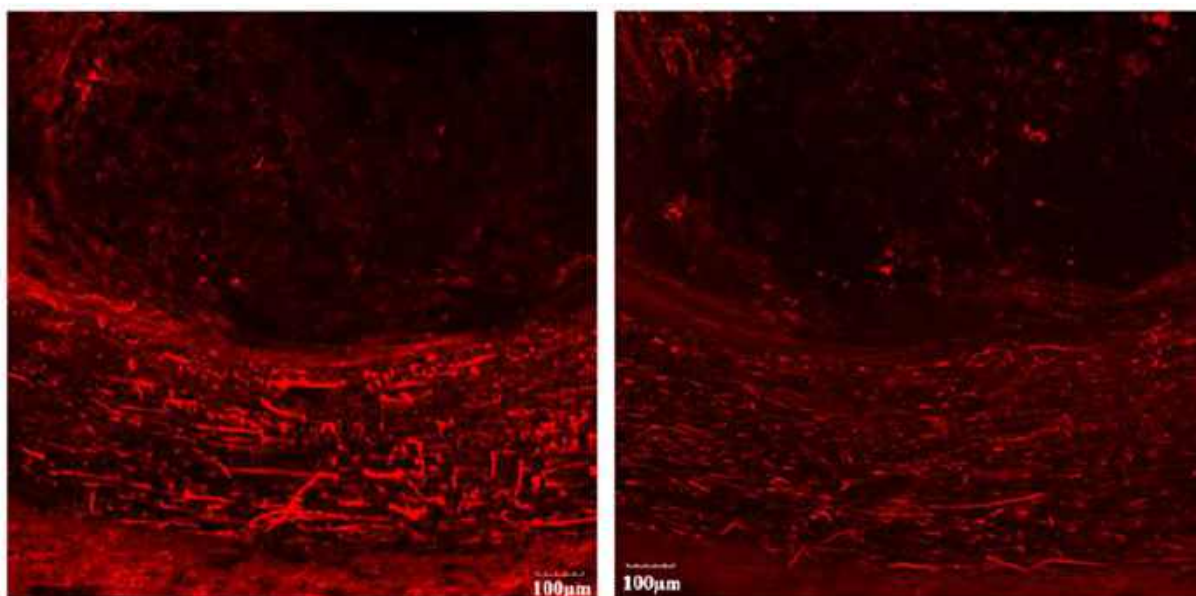


Рисунок 6.17 — Мікрофотографії речовини імплантованого макропористого гідрогеля, асоційованого з СКНГ, поблизу оточуючої тканини спинного мозку через 28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти β III-тубуліну (*червоний колір*). Масштаб — 100 мкм

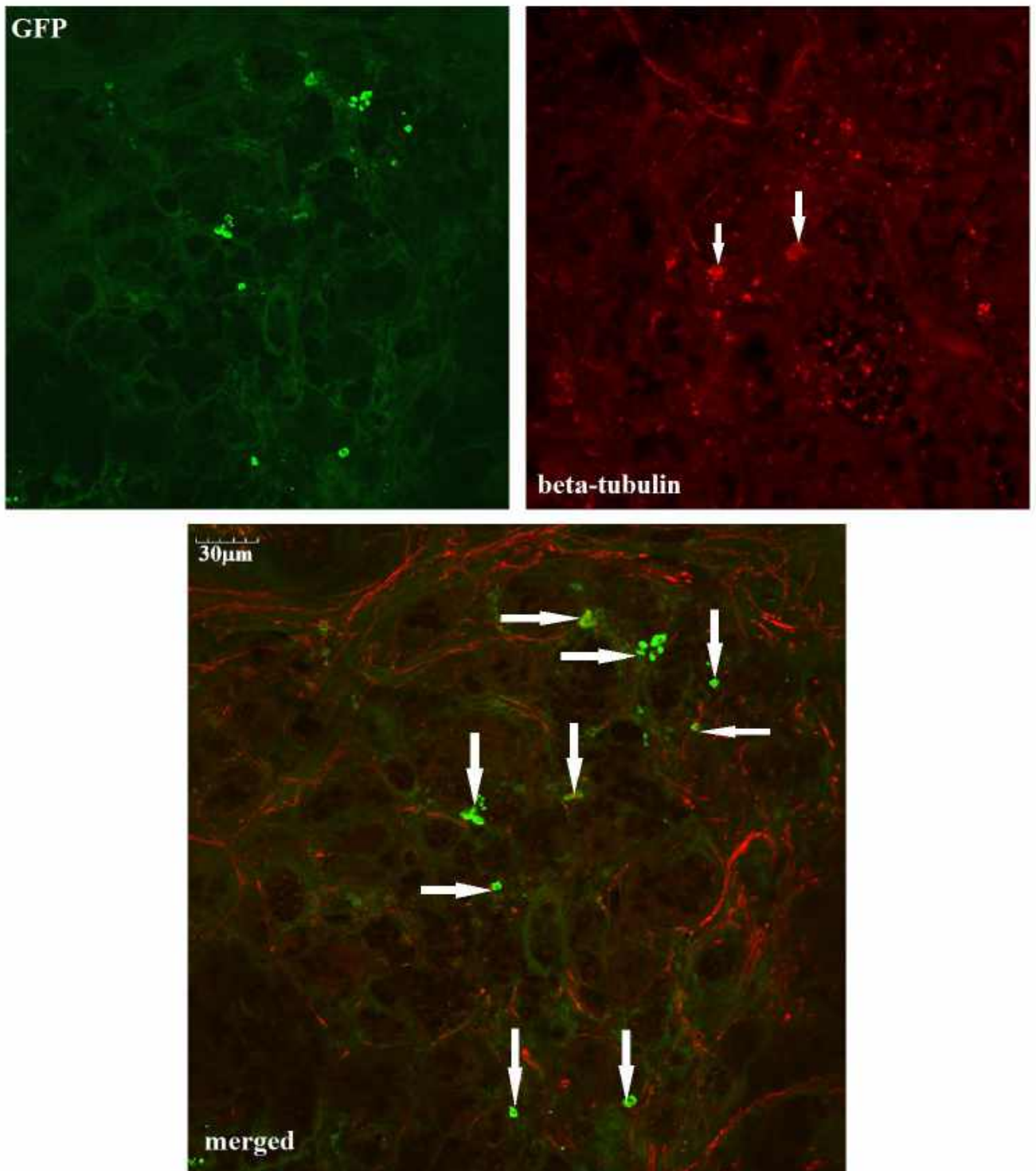


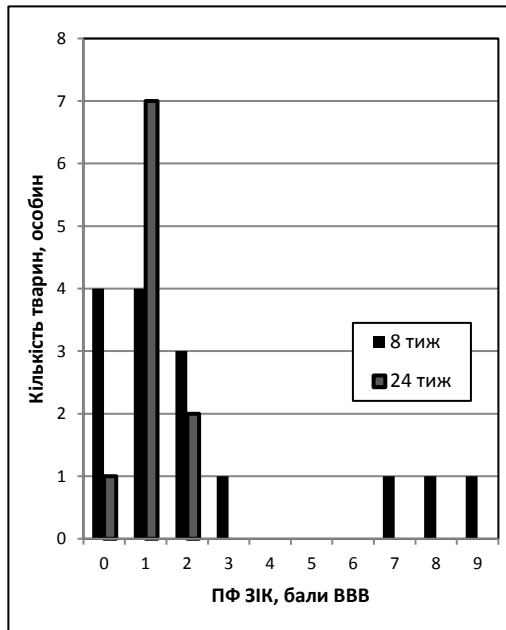
Рисунок 6.18 — Мікрофотографії центральної ділянки речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СКНГ, через 28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти β III-тубуліну (*червоний колір*) і GFP (*зелений колір*). На нижньому мікрофото (*конфокальне співставлення*) стрілками вказано нащадки GFP-позитивних СКНГ. Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безколірних глибоких зон. Масштабна лінійка для нижнього мікрофото — 30 мкм

6.4. Вплив імплантації тунельованого ксероматриксу на основі хітозану на відновлення рухової функції та динаміку спастичності після травми спинного мозку

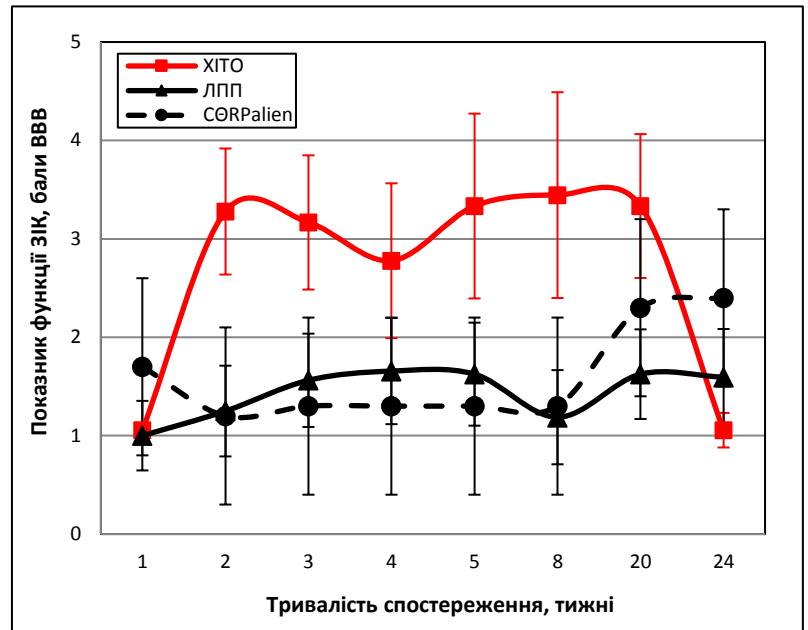
Протягом перших 2-х місяців спостереження розподіл індивідуальних значень ПФ ЗІК у групі "ХІТΩ", як і у групах "ЛПП", "ЛППΣ" та "ЛППΛUV" (п. 3.1.2), характеризувався наявністю двох груп — з кращим та гіршими показниками відновлення, станом на 24-ий тиждень спостереження — нормалізувався навколо значення у 1 бал ВВВ (рис. 6.19 а). Динаміка ПФ ЗІК відрізнялася від усіх інших груп інверсивністю (рис. 6.19 б, табл. Г.35–37): наявністю різкого достовірного зростання протягом 2-го тижня спостереження до $(3,3 \pm 0,6)$ бала ВВВ, помірною зменшення ($p=0,03$) протягом 4-го тижня, різкого достовірного регресу протягом 6-го місяця спостереження до рівня першого тижня — $(1,1 \pm 0,2)$ бала ВВВ, що на даному терміні виявилось найнижчим показником серед усіх експериментальних груп. Статистично значущу різницю з групою "ЛПП" виявляли на 2, 3, 8-му та 20-му тижнях на користь групи "ХІТΩ".

Станом на 8-ий тиждень експерименту спостерігали нормальний розподіл індивідуальних значень ПС ЗІК, не характерний для груп "CORPALIEN", "NG" та "ЛПП" (п. 3.4.3); станом на 24-ий тиждень розподіл деформувалася у бік максимальних значень ПС ЗІК (рис. 6.19 в). Динаміка ПС ЗІК характеризувалася двофазною прогресивністю з періодами достовірного збільшення протягом 3–4-го та 8–24-го тижнів (рис. 6.19 г, табл. Г.38–40). Станом на 24-ий тиждень спостереження значення ПС ЗІК групи "ХІТΩ" виявилось максимальним серед усіх експериментальних груп — $(3,1 \pm 0,3)$ бала Ashworth. Статистично значущу перевагу ПС ЗІК групи "ХІТΩ" над групою "ЛПП" виявляли протягом 1–2-го тижнів експерименту.

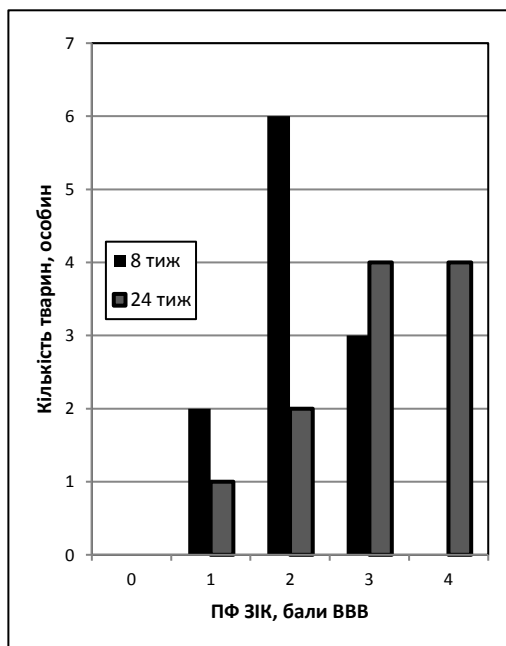
Зазначені характеристики регенераційного процесу свідчать про слабкі прорегенеративні властивості матриксу, що повністю нівелюються у заключній фазі його організації.



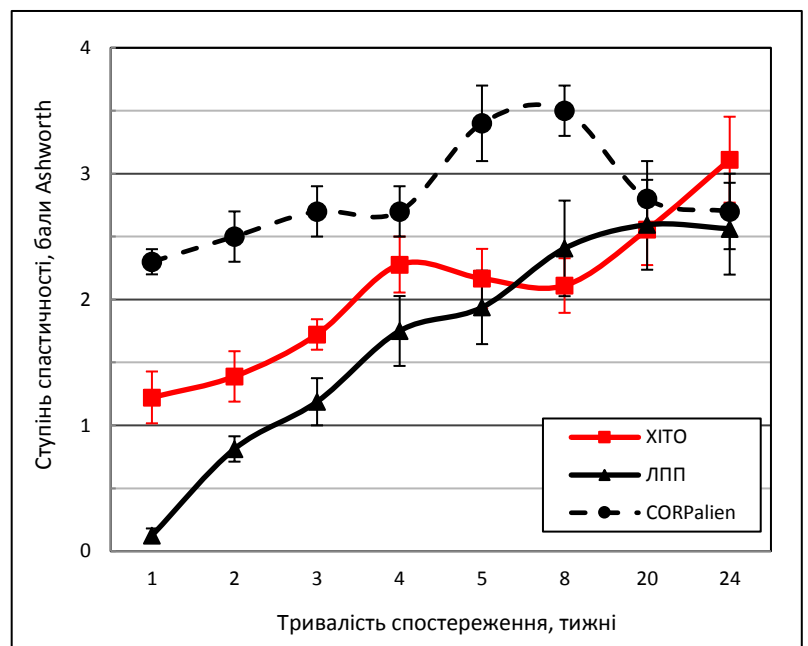
а



б



в



г

Рисунок 6.19 — Розподіл (а, в) та динаміка (б, г) ПФ (а, б) і ПС (в, г) ЗІК у групі "XITΩ" на тлі груп "ЛПП" та "CORPALIEN" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою). У випадку нецілого значення ПФ ЗІК тварину зараховували до обох суміжних цілих значень (а, в)

Висновки до розділу 6

1. Передтрансплантаційна асоціація НСК з макропористим гідрогелем суттєво збільшує його нейропротекторний потенціал, найбільш виразно (рис. 6.20) серед усіх апробованих нами варіантів відновного лікування наслідків ЛПП покращує результативність регенераційного процесу (на 62 % від результативності у групі "NG", ~13 балів проти ~8 балів BBB).
2. Ксенотрансплантація НСК у асоціації з макропористим гідрогелем видозмінює перебіг синдрому спастичності, створює передумови для його послаблення у віддаленому періоді спінальної травми; достовірно збільшує мимовільний тонус м'язів ЗІК протягом 1–2-го тижня, починаючи з 3–4-го місяця проявляє протилежний ефект, у порівнянні з групою "ЛПП" — статистично значущий.
3. Обмеження спонтанної локомоторної активності на тлі трансплантації НСК, асоційованих з макропористим гідрогелем, сповільнює відновлення рухової функції протягом раннього періоду травми, вкорочує фазу значущого відновлення протягом віддаленого періоду, пришвидшує розвиток синдрому спастичності; лібералізація локомоторної активності сповільнює ріст спастичності у ранньому та проміжному періоді травми, обумовлює значущий її регрес у віддаленому періоді.
4. Ксенотрансплантація СККМ у комплексі з макропористим гідрогелем змінює динаміку відновлення рухової функції паретичної кінцівки, зменшує інтенсивність приросту ПФ ЗІК у гострому та ранньому періоді травми, пролонгує фазу значимого збільшення рухової функції до 6-го місяця включно, формує тенденцію до потенціювання позитивного впливу матриксу, обумовлює недостовірну прикінцеву перевагу над групою "NG" у ~2,6 бала BBB, суттєво змінює динаміку синдрому спастичності, полегшує його перебіг.
5. Ксенотрансплантація СКНГ змінює динаміку відновлення рухової функції та синдрому спастичності у паретичній кінцівці за умови імплантації макропористого гідрогеля, виявляє тенденцію до потенціювання його

позитивного впливу, до 5-го місяця включно повторює результативність відновного процесу у групі "NG+НСК", протягом 6–7-го місяця супроводжується достовірним регресом рухової активності, при цьому не призводить до значущих змін величини ПС ЗІК у порівнянні з ізольованою імплантацією макропористого гідрогеля.

6. Ефективність нейротрансплантаційного втручання на прикладі групи "NG+СКНГ" суттєво залежить від еквістатевості донора та реципієнта, її відсутність погіршує перебіг відновного процесу на тлі посилення синдрому спастичності.

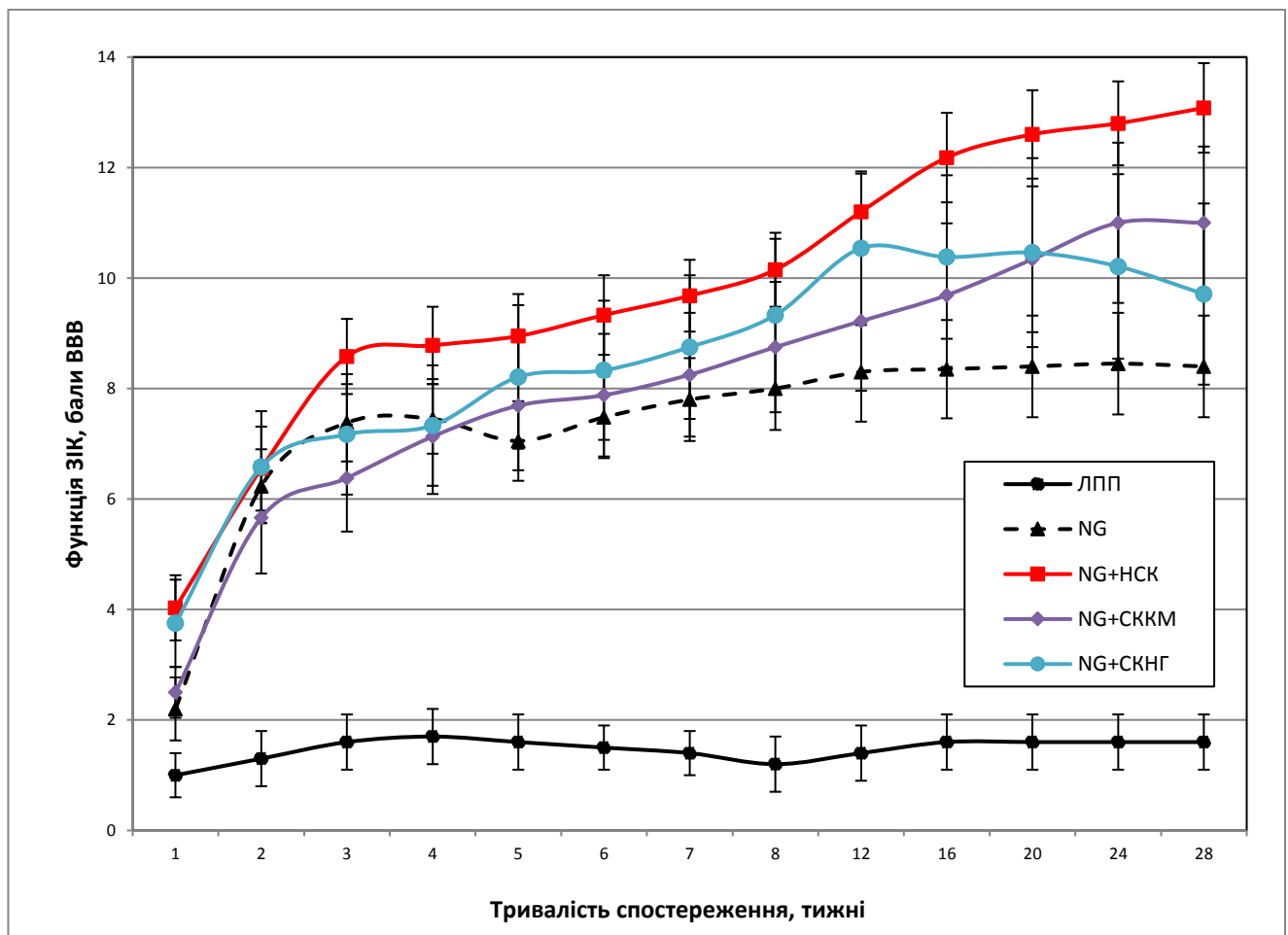


Рисунок 6.20 — Динаміка ПФ ЗІК у групах "NG", "NG+НСК", "NG+СККМ", "NG+СКНГ" та "ЛПП" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

РОЗДІЛ 7

ДИНАМІЧНИЙ ТА КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ РІВНЯ СПАСТИЧНОСТІ НА ТЛІ РЕГЕНЕРАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ТРАВМІ СПИННОГО МОЗКУ ТА ВІДНОВНИХ НЕЙРОІНЖЕНЕРНИХ ВТРУЧАННЯХ

Вступні зауваги

У розділі наведено результати поглибленого аналізу динаміки регенераційного процесу, його основного виразу — відновлення рухової функції паретичної кінцівки, у поєднанні з гомонімним синдромом спастичності. Вивчено поведінку швидкості та прискорення зміни ПФ та ПС ЗІК (*тижневий абсолютний приріст та прискорення приросту, $V_{пф}$, $V_{пс}$, $a_{пф}$, $a_{пс}$*) протягом періоду спостереження, що дозволяє, на нашу думку, виявити різноманітність патофізіологічних механізмів відновного процесу серед досліджуваних груп. Другим важливим питанням, спеціально дослідженим у даному розділі є корелятивність ПФ та ПС ЗІК за нативних умов та на тлі різноманітних нейроінженерних втручань. Обидва питання є одними з ключових для розуміння патофізіології спінальної травми, механізмів впливу нейроінженерних втручань.

7.1. Порівняльний аналіз динаміки відновного процесу та спастичності у випадку ЛПП у різних вікових групах та на тлі імплантації стороннього тіла

7.1.1. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП у тварин зрілого віку.

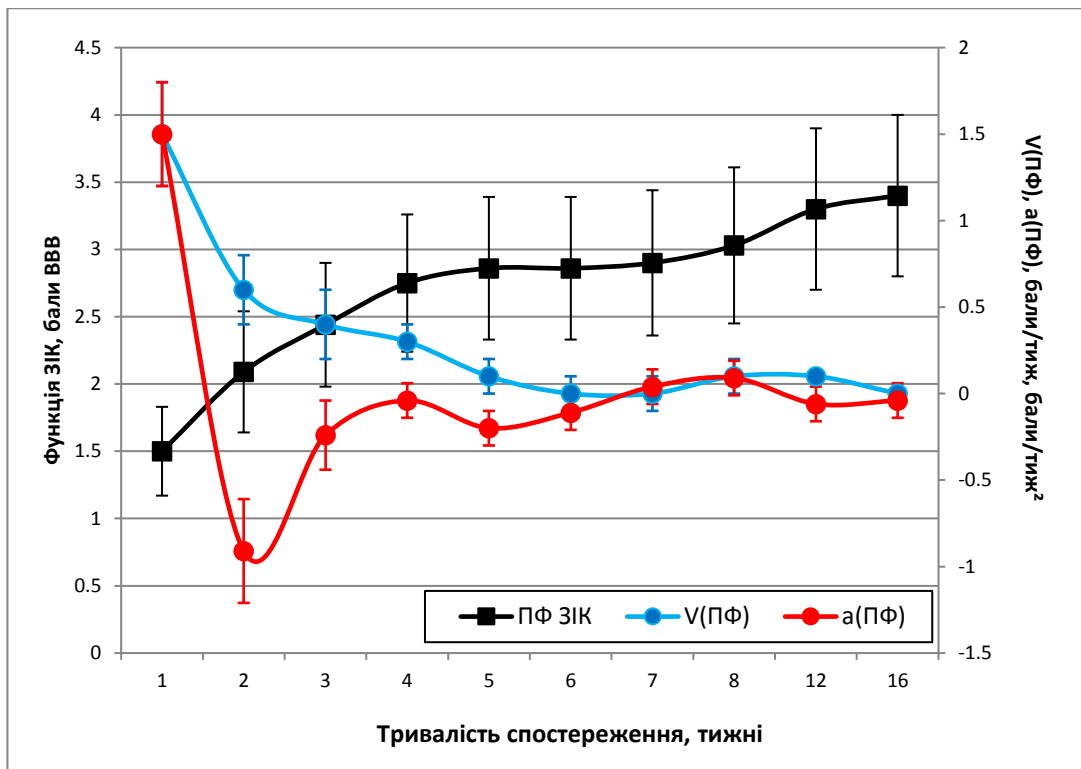
Протягом перших 2-ох тижнів спостереження у групі "ЛПП Σ " відмічали інтенсивне зменшення $V_{пф}$ з $(1,5 \pm 0,3)$ до $(0,6 \pm 0,2)$ бала/тиж, впродовж наступних 3-ох тиж — до $(0,1 \pm 0,1)$ бала/тиж, у подальшому, до кінця експерименту значення $V_{пф}$ коливалися навколо нульової позначки (*рис. 7.1 а, табл. Д.1*). Значення $a_{пф}$

виявились максимальними на 1-му тижні — $(1,5 \pm 0,3)$ бала/тиж², мінімальними — на 2-му тижні спостереження ($(-0,91 \pm 0,3)$ бала/тиж²), починаючи з 4-го тижня — нульовими (рис. 7.1 а, табл. Д.2). Фазність змін $V_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПФ}}$ відповідає виявленій для ПФ ЗІК (п. 3.1.3), однак для цього показника достовірними виявилися лише зміни, реєстровані на 2, 3, 8-му та 16-му тижні.

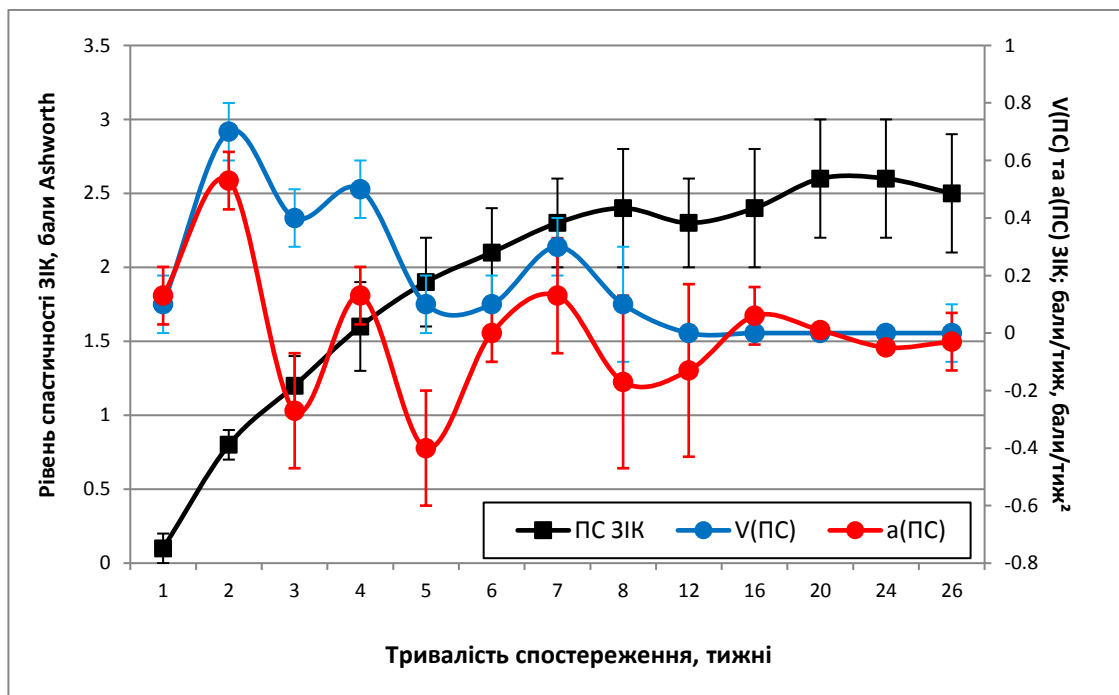
Іншою виявилася динаміка $V_{\text{ПС}}$ та $a_{\text{ПС}}$ у групі "ЛПП": попри схожість часової поведінки ПС та ПФ ЗІК, швидкість зміни та прискорення зміни цих двох величин суттєво різняться (рис. 7.1 б, 7.2, табл. Д.3, Д.4). Для $V_{\text{ПС}}$ характерна 3-ох фазна динаміка з максимумами на 2-му ($(0,7 \pm 0,1)$ бала/тиж), 4-му ($(0,5 \pm 0,1)$ бала/тиж) та 7-му ($(0,3 \pm 0,1)$ бала/тиж) тижні спостереження; починаючи з 8-го тижня значення $V_{\text{ПС}}$ реєстрували на рівні 0. Динаміка $a_{\text{ПС}}$ відповідає виявленій для $V_{\text{ПС}}$: значення станом на 2-ий, 4-ий та 7-ий тиждень відповідали $(0,53 \pm 0,1)$, $(0,13 \pm 0,1)$ та $(0,13 \pm 0,2)$ бала/тиж². Амплітуда коливань протягом періоду спостереження поступово зменшувалася, період — збільшувався (2, 2, 3 та 9–16 тижнів). Достовірними виявилися зміни ПС ЗІК, реєстровані станом 2, 3, 4, 6, 7-ий та 20-ий тиждень (п. 3.1.2).

При аналізі кореляції значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини на різних термінах спостереження у групі "ЛПП" (табл. Д.5) виявлено 3 з 16 особин (18,8 %) з помірною та сильною від'ємною кореляцією (відповідно: $r = -0,69$; $r = -0,84$; $r = -0,64$). При аналізі кореляції індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК різних тварин на кожному з термінів спостереження у групі "ЛПП" виявлено помірну та сильну від'ємну кореляцію ($r < -0,5$) на 3–6-му та 8–24-му тижнях (табл. Д.6). При аналізі кореляції середніх по групі "ЛПП" значень ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження виявлено слабку додатну кореляцію ($r = 0,34$ за Спірменом та $r = 0,60$ за Пірсоном; табл. Д.7, рис. Д.1) [514].

У зв'язку з особливостями діагностики тону м'язів за допомогою шкали Ashworth диференціація "мимовільного" та "довільного" його компонентів утруднена. Відновлення супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони шляхом розширення поля розгалуження збережених під час травми супраспінальних волокон означає появу синергійної активності певних рухових

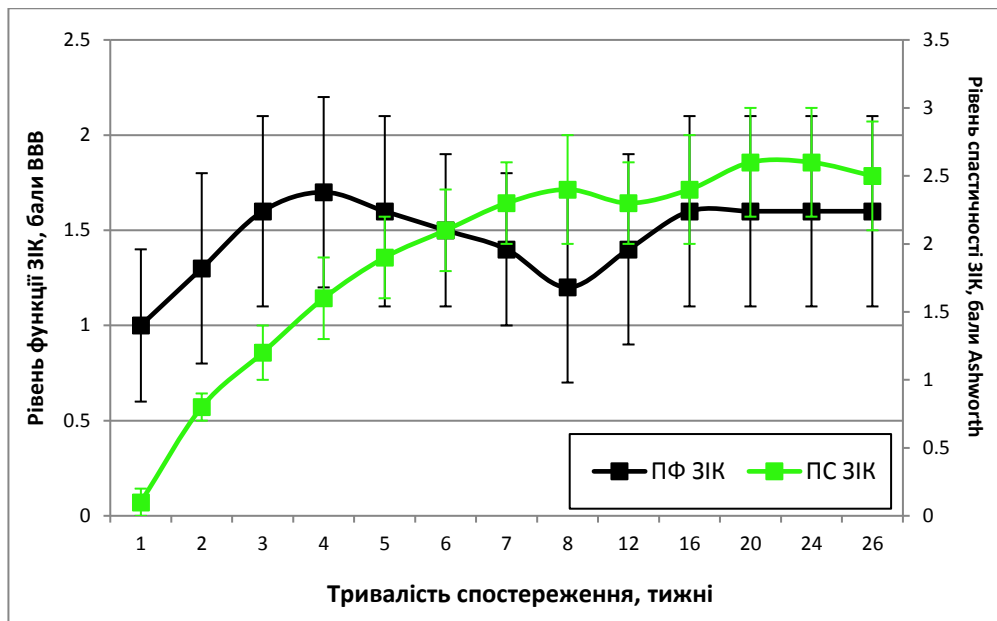


а

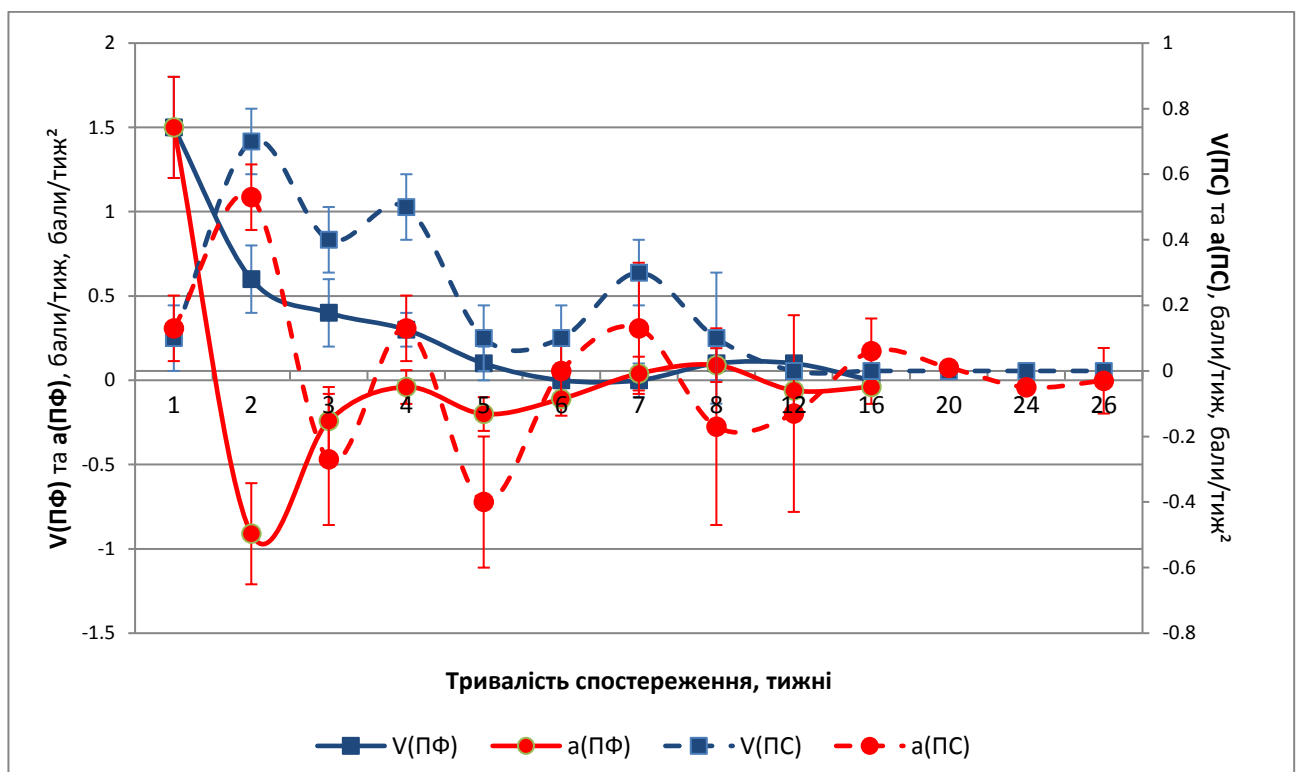


б

Рисунок 7.1 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПФ}}$ групи "ЛПШ_Σ" (а) та ПС ЗІК, $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПС}}$ групи "ЛПШ" (б) впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)



а



б

Рисунок 7.2 а, б — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК (а) та $V_{\text{пф}}$, $a_{\text{пф}}$, $V_{\text{пс}}$, $a_{\text{пс}}$ (б) груп "ЛППΣ" ($V_{\text{пф}}$, $a_{\text{пф}}$) та "ЛПП" (ПФ та ПС ЗІК, $V_{\text{пс}}$, $a_{\text{пс}}$) впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

одиниць контрлатеральних чи гетеронімних м'язів. Отже у зростанні діагностованого шкалою Ashworth тону м'язів цілком вірогідна присутність компоненту, залежного від реінервації мотонейронів супраспінальними впливами, що по-суті нагадує патофізіологічну ситуацію довкола регресу гіпотонії під час регенерації травмованого мозочка (п. 2.5.4, 4.2). При порівнянні динаміки ПС ЗІК та ПФ_{CER} (рис. 7.3, рис. Д.2) станом на 2-ий та 4-ий тиждень відновного процесу виявлено додатковий компонент приросту м'язового тону у групі "ЛПП". Протягом вказаного періоду динаміка $V_{ПС}$ нагадувала динаміку $V_{ПГ}$ у групі "ТТФМ_{CER}" (рис. Д.2), у якій додатковий приріст визначався позитивним впливом ТТФМ. Отже у вказаних часових рамках після ЛПП реалізується додатковий механізм збільшення тону м'язів, незалежний від реставрації супраспінальних проєкцій на мотонейрони, розташовані каудальніше місця травми.

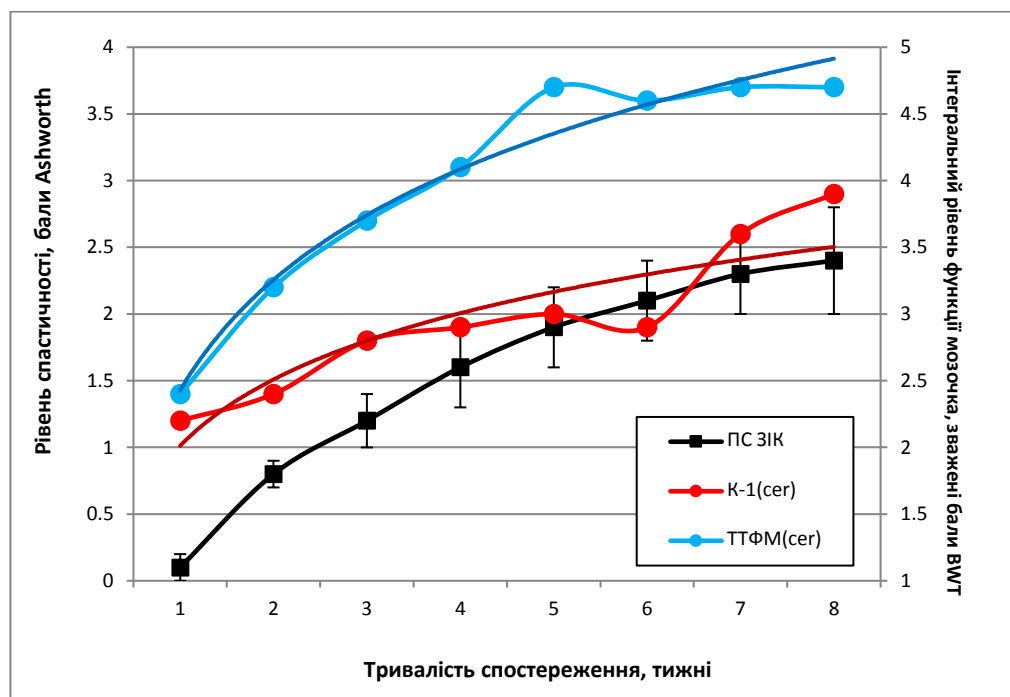


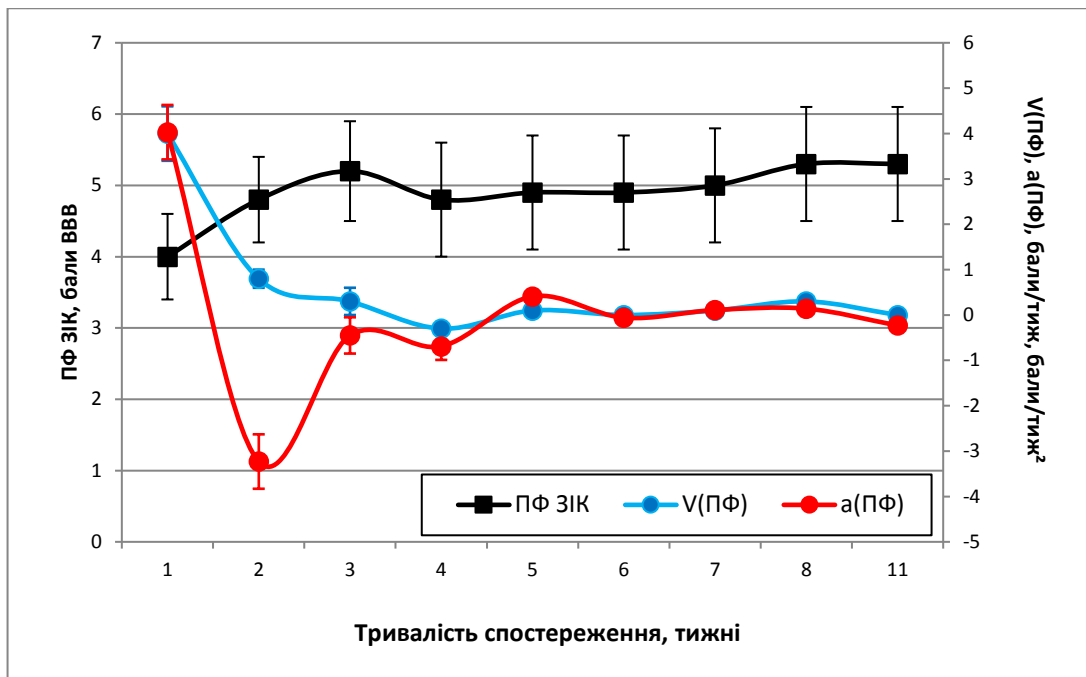
Рисунок 7.3 — Порівняльна динаміка ПС ЗІК групи "ЛПП" та ПФ_{CER} груп "К-1_{CER}" та "ТТФМ_{CER}", вираженого за 5-бальним принципом; для ПФ_{CER} наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

7.1.2. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП у тварин молодого віку.

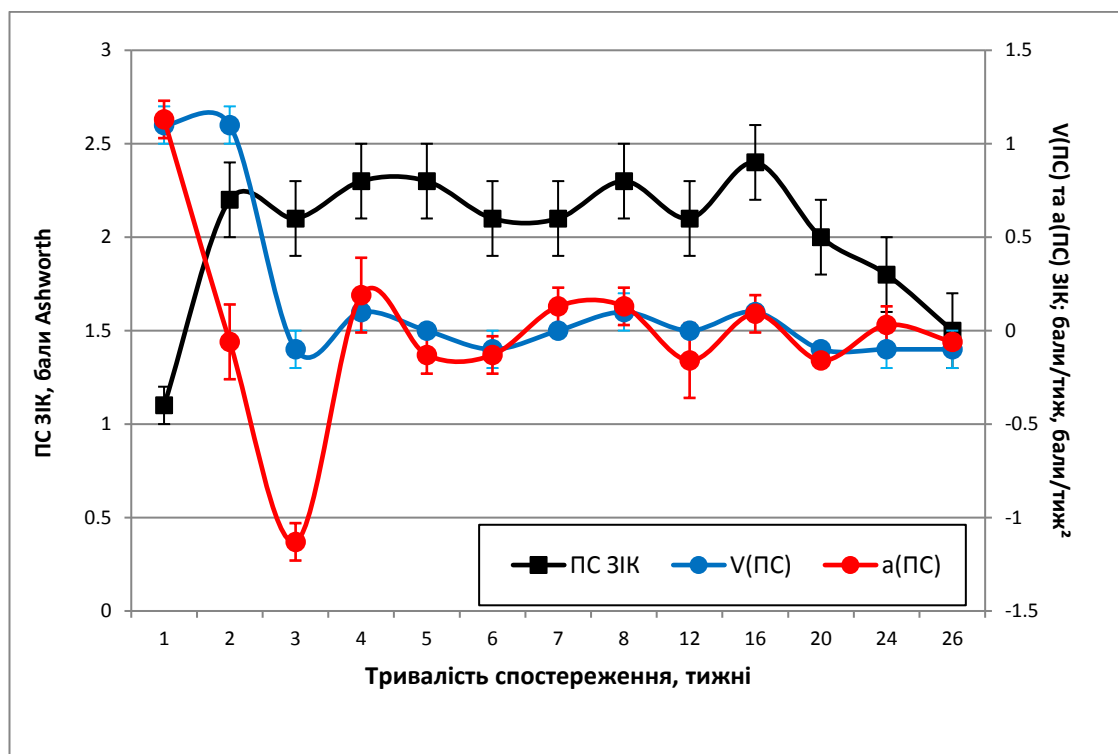
Відновний процес у групі "ЛПП_{UV}" вирізнявся слабкою прогресивною динамікою (рис. 7.4 а, табл. Д.8–Д.10), характерною для 2–3-го, меншою мірою — 7–8-го тижня спостереження. Рівень $V_{ПФ}$ на цих термінах складав $(0,8 \pm 0,2)$, $(0,3 \pm 0,3)$ та $(0,3 \pm 0,1)$ бала/тиж, достовірно відрізняючись від значень групи "ЛПП_Σ" на 1-му ($p < 0,001$), 2-му ($p = 0,015$), 4-му ($p = 0,028$) та 5-му ($p = 0,004$) тижнях. Рівень $a_{ПФ}$ демонстрував слабкі коливання з максимумами на 3, 5, 8-му тижнях спостереження (відповідно, $(-0,45 \pm 0,4)$, $(0,41 \pm 0,1)$, $(0,14 \pm 0,1)$ бала/тиж²). Достовірні зміни ПФ ЗІК реєстрували на 2–4-му та 8-му тиж спостереження (п. 3.1.2).

Динаміка ПС ЗІК у підгрупі "ЛПП_{UV}^σ" характеризувалася паралелізмом, інколи синфазністю з динамікою ПФ ЗІК (рис. 7.4 б; рис. 7.5 а, б; табл. Д.11, Д.12). $V_{ПС}$ виявилася відмінною від нуля лише протягом 1–2-го тижня ($\sim(1,1 \pm 0,1)$ бала/тиж), впродовж усього наступного періоду спостереження значимих змін показника не спостерігали. Статистично значущу різницю зі значеннями $V_{ПС}$ групи "ЛПП" реєстрували на 1-му ($p = 0,002$), 2-му ($p = 0,003$) та 5-му ($p = 0,043$) тижнях. Для $a_{ПС}$ характерні максимуми на 1, 4, 7, 16, 24-му тижні ($(1,1 \pm 0,1)$ — $(0,03 \pm 0,1)$ бала/тиж²), у порівнянні з групою "ЛПП" перших 2-ох тижнів виявлено антифазність змін. При цьому статистично значущі зміни ПС ЗІК у підгрупі "ЛПП_{UV}^σ" виявляли на 2-му та 20–26-му тижнях спостереження (п. 3.2, табл. А.10).

При порівнянні динаміки ПС ЗІК підгрупи "ЛПП_{UV}^σ" та ПФ_{СЕР} груп "К-1_{СЕР}" і "ТТФМ_{СЕР}" виявлено суттєве прискорення росту м'язового тонузу протягом 1-го тижня (рис. 7.6, рис. Д.3), не пов'язане з нейропластичним процесом чи медіаторними механізмами спастичності (пн. 1.4.2.2, 1.4.2.3), вірогідно, зі швидким відновленням функції уцілілих супраспінальних волокон, у тому числі — контрлатеральних, що трансмедіанізуються нижче рівня травми, у товщі сірої речовини поблизу серединної лінії [515], тобто за умов ЛПП входять до складу перифокальної зони.

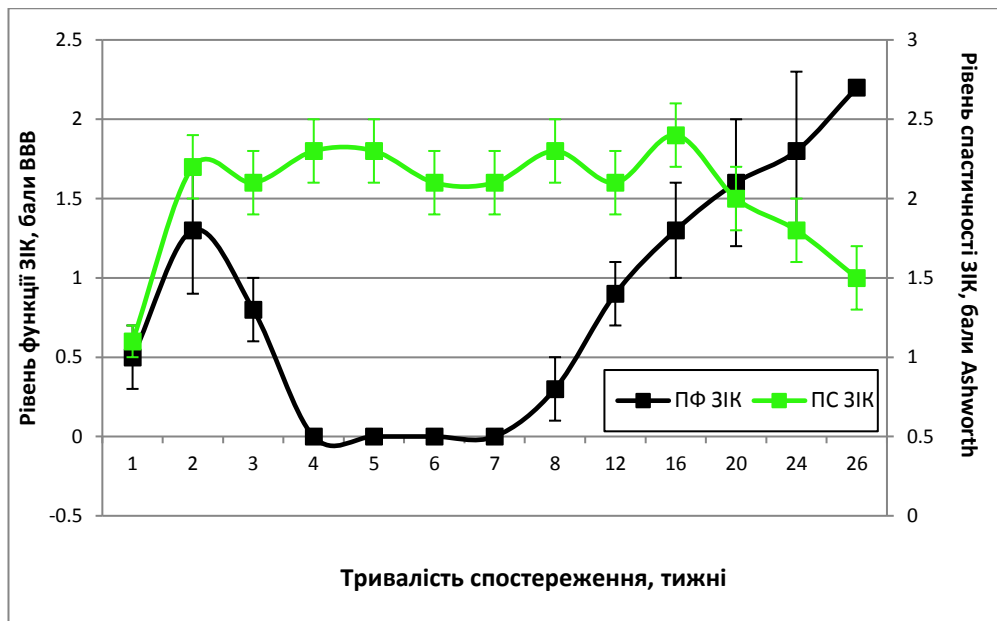


а

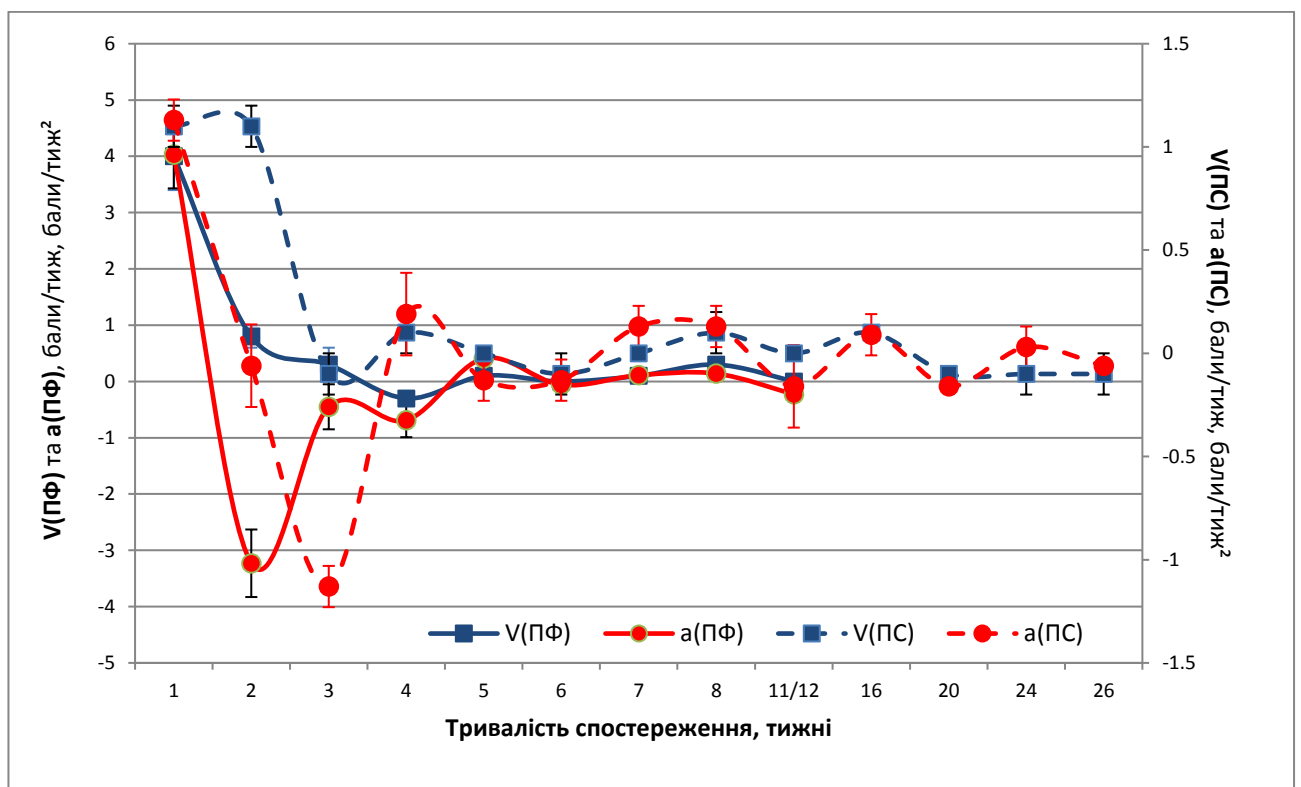


б

Рисунок 7.4 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{ПФ}$, $a_{ПФ}$ (а) та ПС ЗІК, $V_{ПС}$, $a_{ПС}$ (б) групи "ЛПП Γ_{UV} " (а) та підгрупи "ЛПП Γ_{UV}^{σ} " (б) впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)



а



б

Рисунок 7.5 а, б — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК (а) та $V_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПФ}}$, $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПС}}$ (б) підгрупи "ЛПП $_{\text{UV}}^{\sigma}$ " (а) та групи "ЛПП $_{\text{UV}}$ " ($V_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПФ}}$) і підгрупи "ЛПП $_{\text{UV}}^{\sigma}$ " ($V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПС}}$) (б) впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

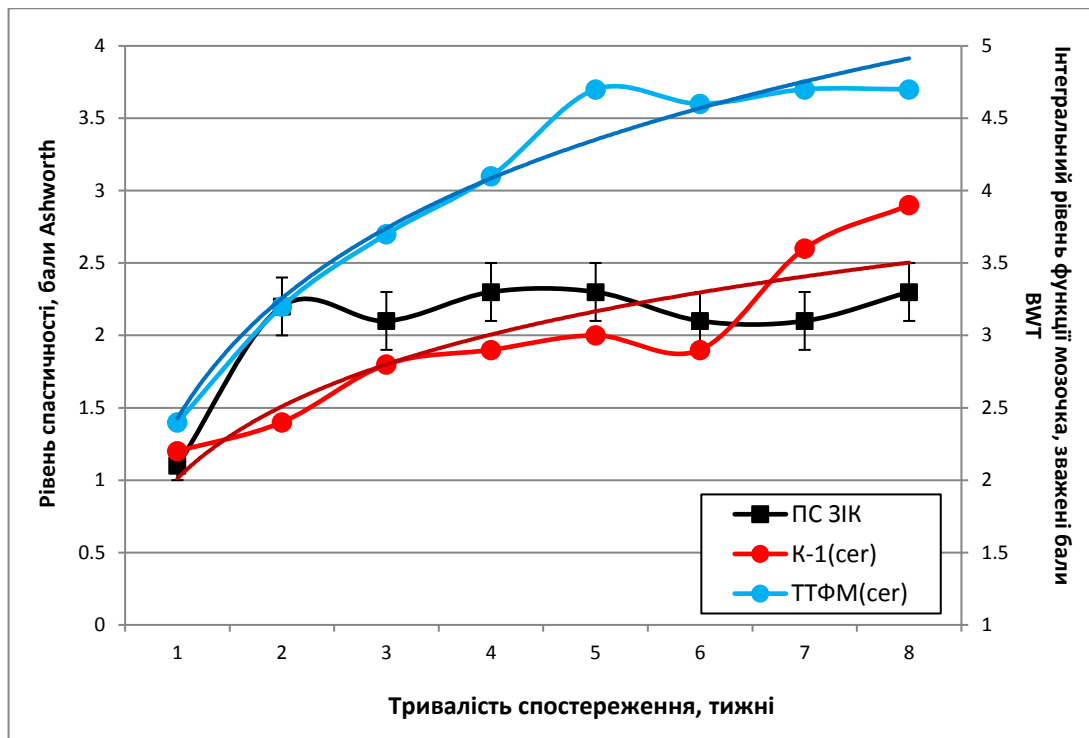
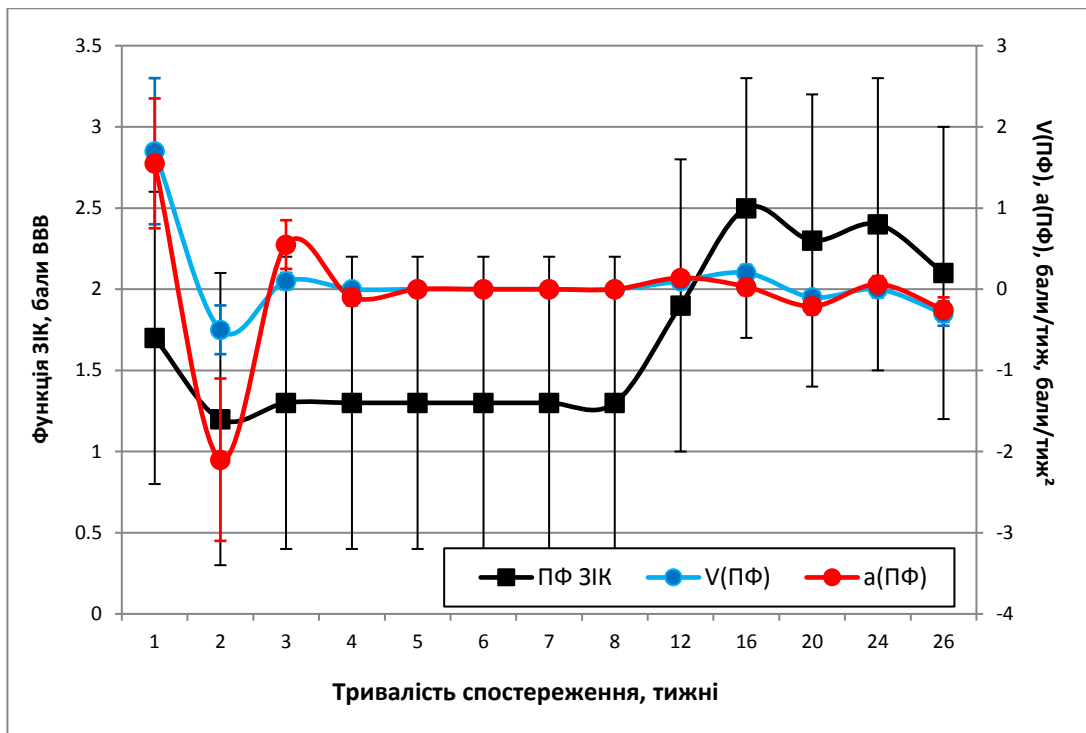


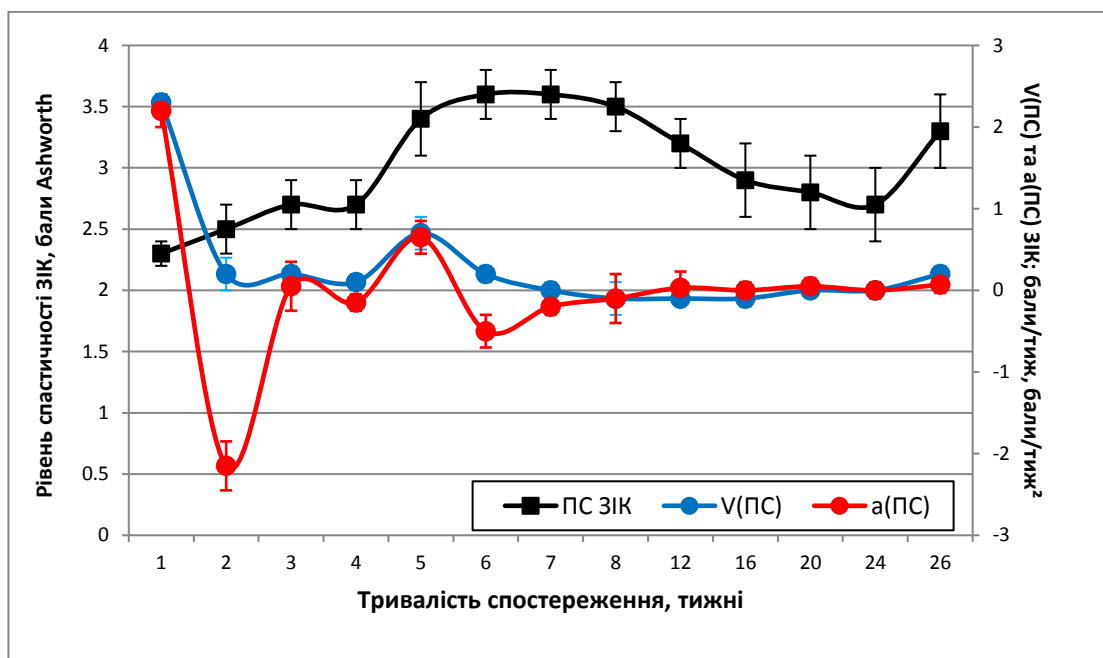
Рисунок 7.6 — Порівняльна динаміка ПС ЗІК підгрупи "ЛПП σ_{IUV} " та ПФ $_{\text{CER}}$ груп "К-1 $_{\text{CER}}$ " та "ТТФМ $_{\text{CER}}$ ", вираженого за 5-бальним принципом; для кривих ПФ $_{\text{CER}}$ наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

7.1.3. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП за умови персистенції стороннього тіла.

Для групи "CORPALIEN" відновний процес характеризувався негативною динамікою протягом 2-го тижня ($V_{\text{ПФ}} = (-0,5 \pm 0,3)$ бала/тиж; $a_{\text{ПФ}} = (-2,1 \pm 1,0)$ бала/тиж 2), стабільністю значень ПФ ЗІК до 8-го тижня включно, слабкою позитивною динамікою протягом наступних 4-ох місяців (рис. 7.7; табл. Д.10, Д.14, Д.15). Максимальні значення $V_{\text{ПФ}}$ реєстрували на 1-му та 16-му тижні (відповідно, $(1,7 \pm 0,9)$ та $(0,2 \pm 0,1)$ бала/тиж), мінімальне — на 2-му тижні ($(-0,5 \pm 0,3)$ бала/тиж); достовірну різницю зі значеннями групи "ЛПП $_{\Sigma}$ " виявляли на 3-му ($p=0,037$) та 20-му ($p=0,042$) тижні, зі значеннями групи "ЛПП $_{\text{IUV}}$ " — на 1-му тижні ($p=0,019$). Максимальні значення $a_{\text{ПФ}}$ відмічали на 1-му і 3-му тижні та впродовж 12-го місяця (відповідно, $(1,6 \pm 0,8)$, $(0,6 \pm 0,3)$ та $(0,14 \pm 0,0)$ бала/тиж 2), мінімальні — на 2-му і 4-му тижнях та впродовж 5-го місяця (відповідно, —



а



б

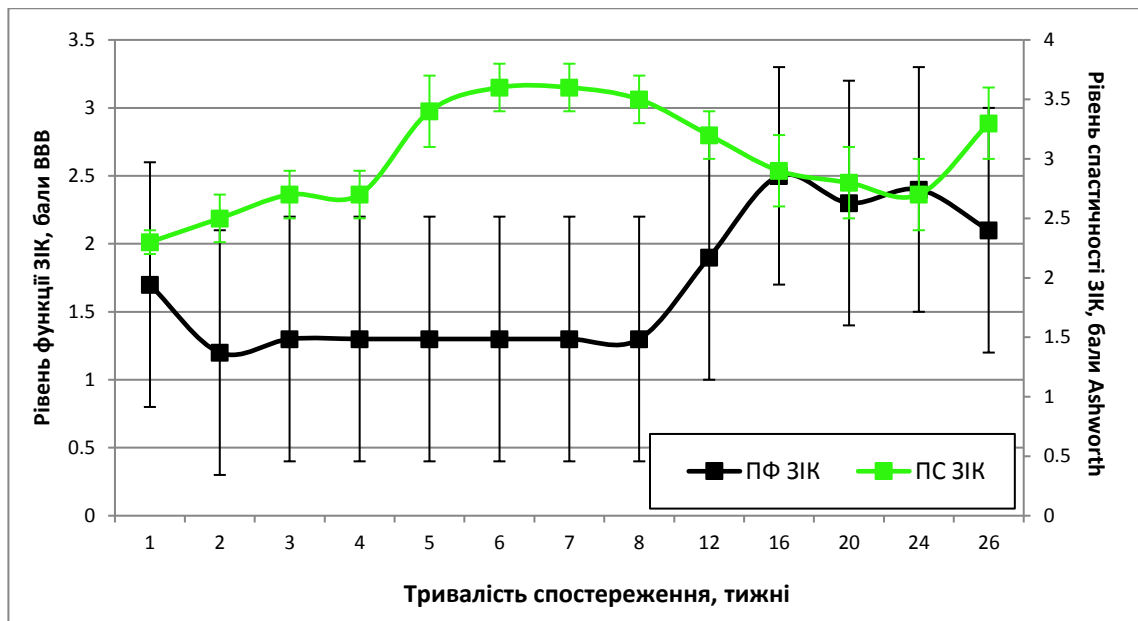
Рисунок 7.7 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{ПФ}$, $a_{ПФ}$ (а) та ПС ЗІК, $V_{ПС}$, $a_{ПС}$ (б) групи "CORPALIEN" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

$(-2,1\pm 1,0)$), $(-0,1\pm 0,1)$ та $(-0,21\pm 0,1)$ бала/тиж²). При цьому достовірні зміни ПФ ЗІК реєстрували станом на 12-ий та 16-ий тиждень спостереження (п. 3.4.2).

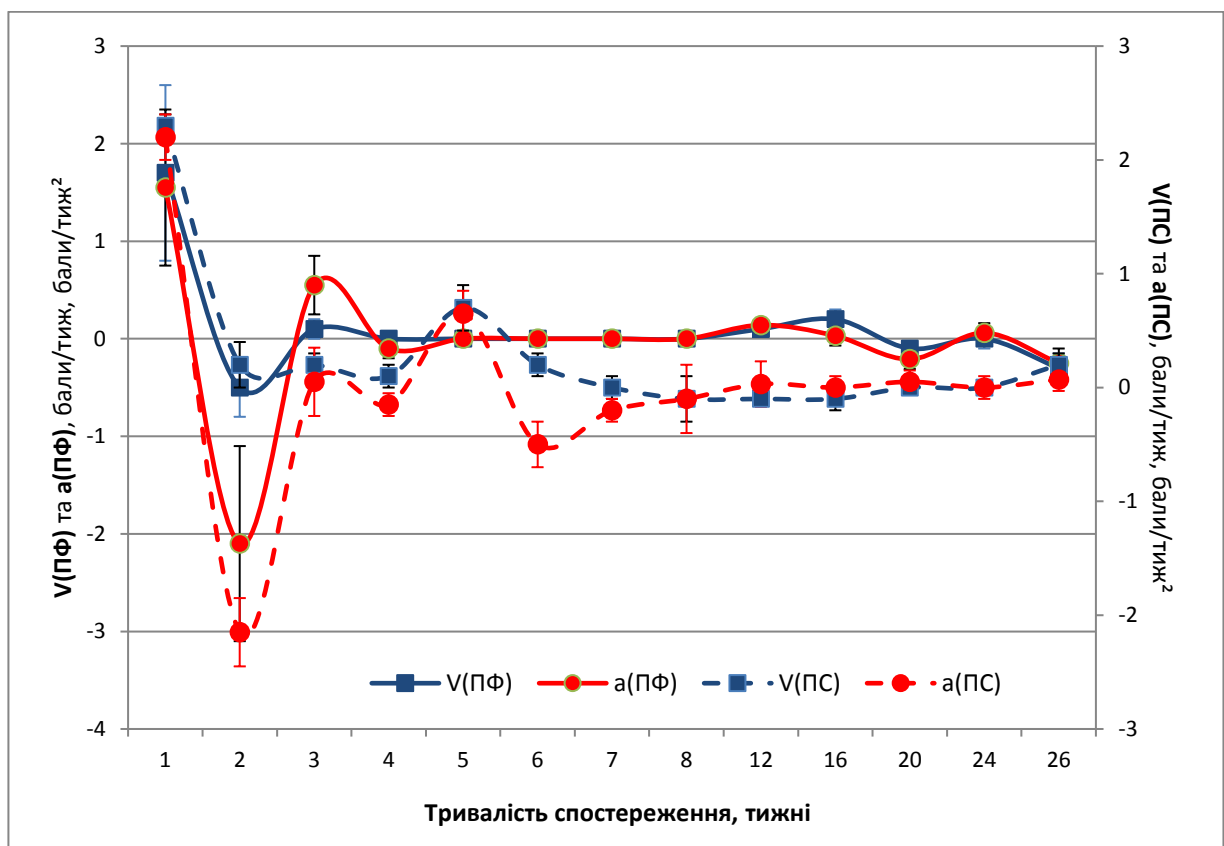
Динаміка ПС ЗІК у групі "CORPALIEN" характеризувалася наявністю повільного прогресивного дебюту ($V_{ПС} \sim 0,2\pm 0,1$ бала/тиж), інтенсивного приросту протягом 5-го тижня ($V_{ПС} = (0,7\pm 0,2)$ бала/тиж; $a_{ПС} = (0,7\pm 0,2)$ бала/тиж²), повільного зменшення протягом 3–6-го місяця ($V_{ПС} \sim (-0,1\pm 0,1)$ бала/тиж) (рис. 7.8 а, табл. Д.13, Д.16, Д.17). Максимальні значення $V_{ПС}$ реєстрували на 1-му та 5-му тижні, мінімальні — протягом 3–4-го тижня; статистично значущу різницю з показником групи "ЛПП" виявляли на 1–2-му ($p < 0,001$), 5-му ($p = 0,003$) та 6-му ($p = 0,024$) тижні, з показником підгрупи "ЛПП_{juv}" — на аналогічних термінах спостереження (відповідно, $p < 0,001$ [1, 2, 5-ий тиждень] та $p = 0,013$ [6-ий тиждень]). Максимальні значення $a_{ПС}$ відмічали на 1-му ($(2,2\pm 0,2)$ бала/тиж²) та 5-му ($(0,65\pm 0,2)$ бала/тиж²) тижнях, мінімальні — на 2-му ($(-2,2\pm 0,3)$ бала/тиж²) та 6-му ($(-0,5\pm 0,2)$ бала/тиж²), позитивні фазові піки визначали на 1-му, 3-му та 5-му тижнях (рис. 7.8 б). При цьому достовірними слід вважати лише зміни, що реєстрували станом на 4, 5, 12-ий та 16-ий тиждень (п. 3.4.3, табл. А.19).

Порівняльний аналіз динаміки ПФ та ПС ЗІК у групі "CORPALIEN" (рис. 7.8) дозволяє припускати наявність від'ємної кореляції між цими показниками на 1–2-му та 8–16-му тижні. При цьому, протягом перших 5-ти тиж характерна синфазність між $a_{ПФ}$ та $a_{ПС}$, а також, меншою мірою, стосовно $V_{ПФ}$ і $V_{ПС}$, що вказує на глибинний прямий зв'язок між регенерацією функції та вираженістю спастичності в умовах імплантації стороннього тіла.

При аналізі кореляції значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини на різних термінах спостереження у групі "CORPALIEN" (табл. Д.18) виявлена 1 тварина (10 %) з сильною від'ємною кореляцією ($r = -0,75$). При аналізі кореляції індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК різних тварин на кожному з термінів спостереження у групі "CORPALIEN" (табл. Д.19) виявлено сильну ($r \leq -0,75$) та помірну ($-0,75 < r \leq -0,65$) від'ємну кореляцію на 1, 3–7, 16, 24-му та 8, 12, 20-му тижнях, відповідно. При аналізі кореляції середніх по групі "CORPALIEN" значень



а



б

Рисунок 7.8 а, б — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК (а) та $V_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПФ}}$, $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПС}}$ (б) групи "CORPALIEN" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження (табл. Д.7; рис. Д.4) виявлено слабку від'ємну кореляцію ($r=0,07$ за Спірменом; $r=0,26$ за Пірсоном) [514].

Порівняння динаміки ПС ЗІК групи "CORPALIEN" та ПФ_{CER} груп "K-1_{CER}" і "ТТФМ_{CER}" (рис. 7.9, рис. Д.5) вказує, що протягом 1–2-го тижня в умовах імплантації стороннього тіла наявний додатковий, незалежний від регенерації супраспінальних впливів, механізм підвищення збудливості мотонейронів ЗІК з повільною негативною динамікою. Можливо, таким механізмом є механічна ішемізуючо-іритуюча дія стороннього тіла на тканину, волокна та нейрони перифокальної зони; поступова деформація і зменшення тиску стороннього тіла забезпечує низьку швидкість збільшення ПС ЗІК протягом 2–4-го тижня спостереження. Негативний вплив стороннього тіла на нейропластичний процес, ймовірно, обумовлює відсутність паралелізму у динаміці протягом 7–8-го тижня спостереження (рис. 7.9, рис. Д.5).

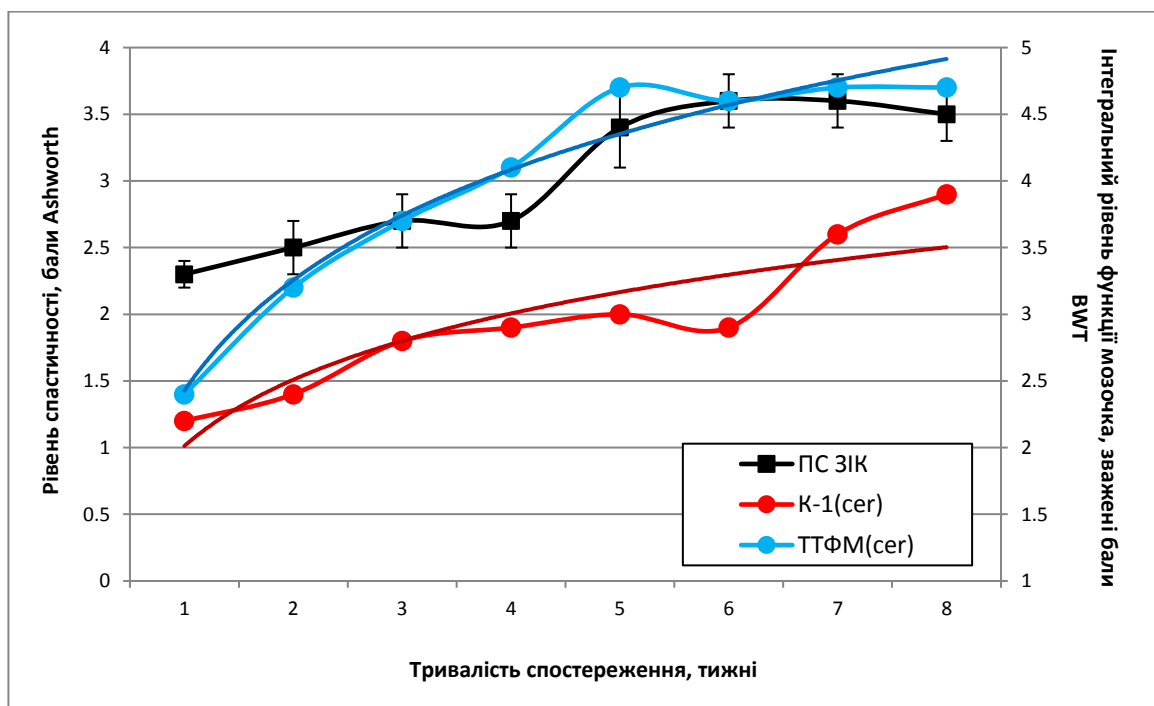


Рисунок 7.9 — Порівняльна динаміка ПС ЗІК групи "CORPALIEN" та ПФ_{CER} груп "K-1_{CER}" і "ТТФМ_{CER}", вираженого за 5-бальним принципом; для ПФ_{CER} наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

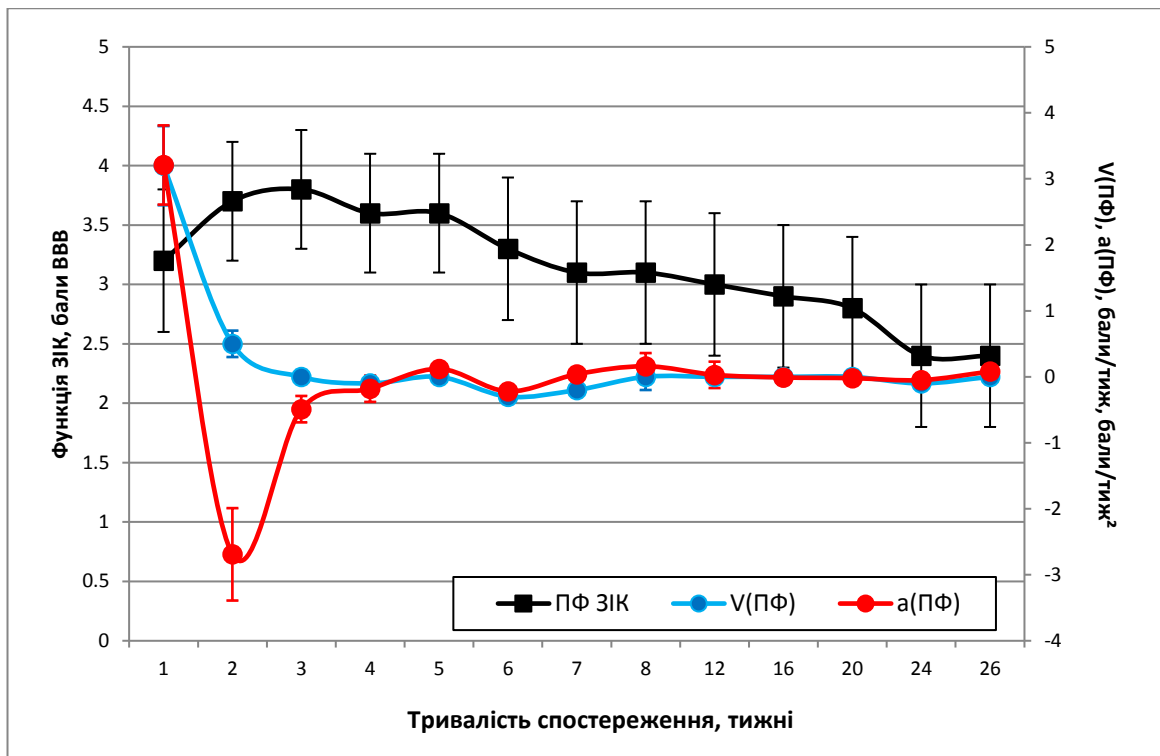
7.1.4. Інтерпретація даних, висвітлених у п. 7.1.

На нашу думку, наявність від'ємної кореляції між ПФ та ПС ЗІК у динаміці спостереження [514] свідчить про сталість кількості елементів еферентної ланки рухової системи — мотонейронів та відповідних рухових одиниць, задіяних у реалізацію функції паретичної кінцівки; наявність додатної кореляції або відсутність кореляції (*слабка кореляція*) свідчить про зміну у часі кількості охоплених супраспінальними впливами мотонейронів ЗІК. Таке припущення витікає з очевидного факту: збільшення неконтрольованого тону м'яза обмежує реалізацію його усвідомленої функції. Отже, за незмінності апарату інервації м'яза, ПС та ПФ повинні проявляти від'ємну кореляцію. Приміром, у групі "ЛПП" період суттєвого збільшення кількості рухових одиниць, що функціонують під контролем супраспінальних структур (*суттєвий синхронний приріст ПФ та ПС ЗІК*), припадає на перший місяць відновного процесу; подальші зміни ПФ (*обернено пов'язані зі змінами ПС ЗІК*), вірогідно, відбуваються за сталої кількості функціональних рухових одиниць [514].

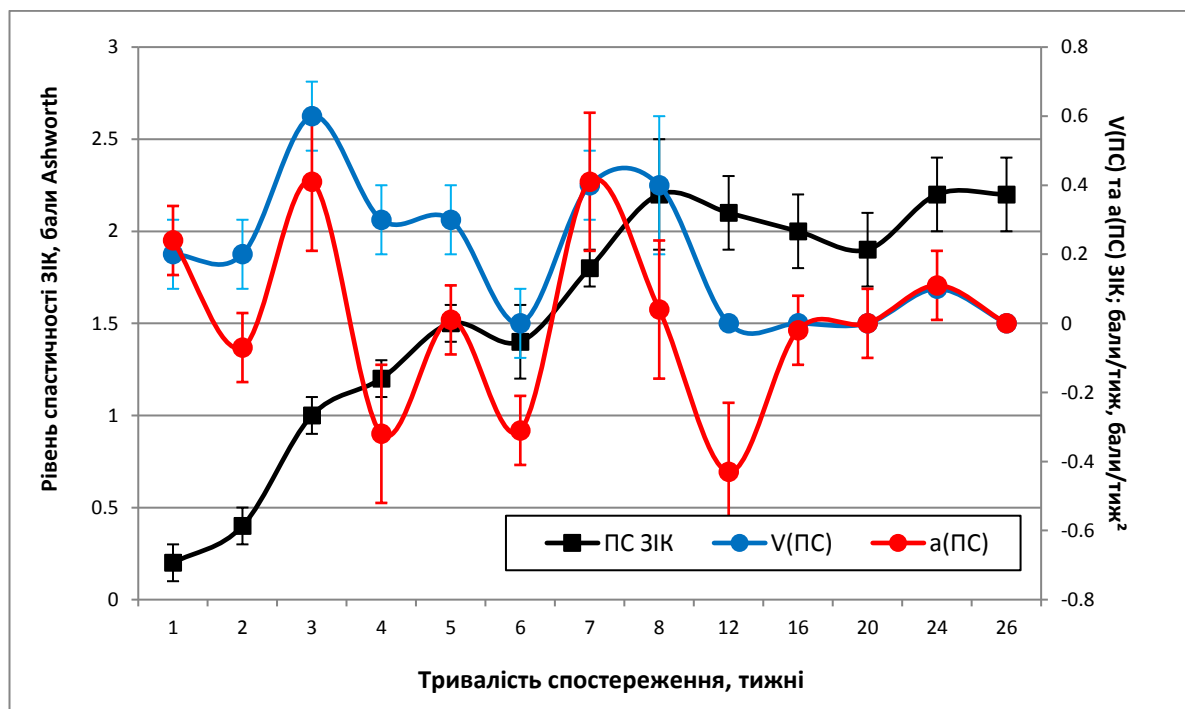
7.2. Порівняльний аналіз динаміки відновного процесу та спастичності на тлі тканинної нейротрансплантації

7.2.1. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП за умови ТТНЦ.

Для динаміки ПФ ЗІК у групі "ТТНЦ" характерний регрес протягом 2–6-го місяця експерименту (*рис. 7.10 а, б; табл. Д.10, Д.20, Д.21*), позитивні значення $V_{\text{ПФ}}$ спостерігали лише впродовж 1–2-го тижня ($(3,2 \pm 0,6)$ та $(0,5 \pm 0,2)$ бала/тиж). Впродовж періоду регресу ПФ ЗІК реєстрували від'ємні або близькі до нуля значення $V_{\text{ПФ}}$ з мінімумом на 6–7-му тижні (*відповідно, $(-0,3 \pm 0,1)$ та $(-0,2 \pm 0,1)$ бала/тиж*). Протягом 2–4-го, 6-го тижня та 4–6-го місяця спостерігали від'ємні значення $a_{\text{ПФ}}$ ($(-2,7 \pm 0,7)$ — $(-0,01 \pm 0,1)$ бала/тиж²), протягом 1-го та 7–12-го тиж-



а



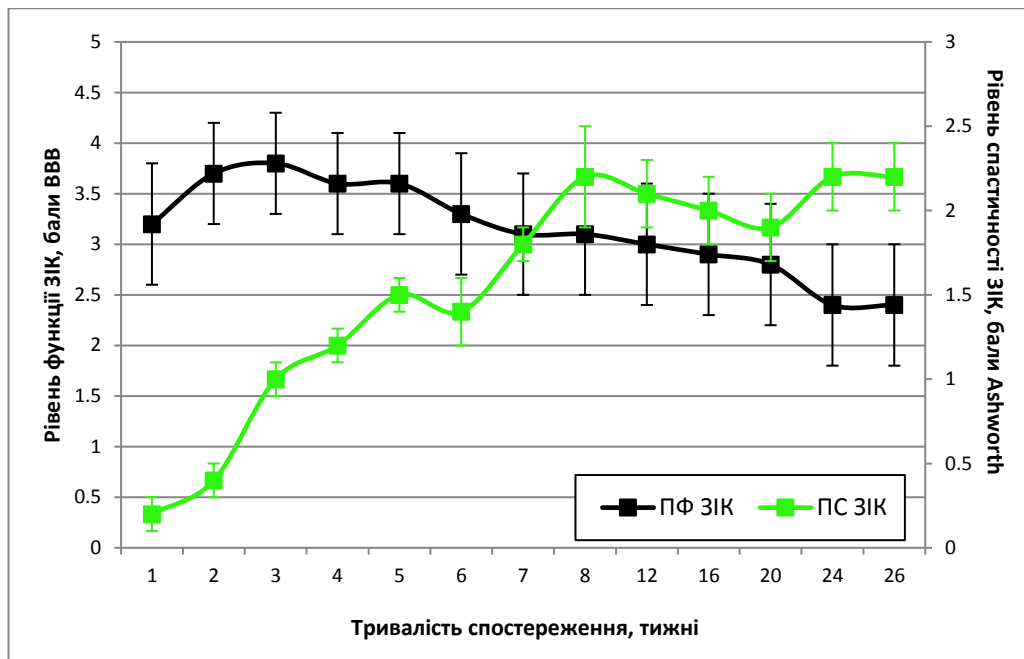
б

Рисунок 7.10 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПФ}}$ (а) та ПС ЗІК, $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПС}}$ (б) групи "ТТНЦ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

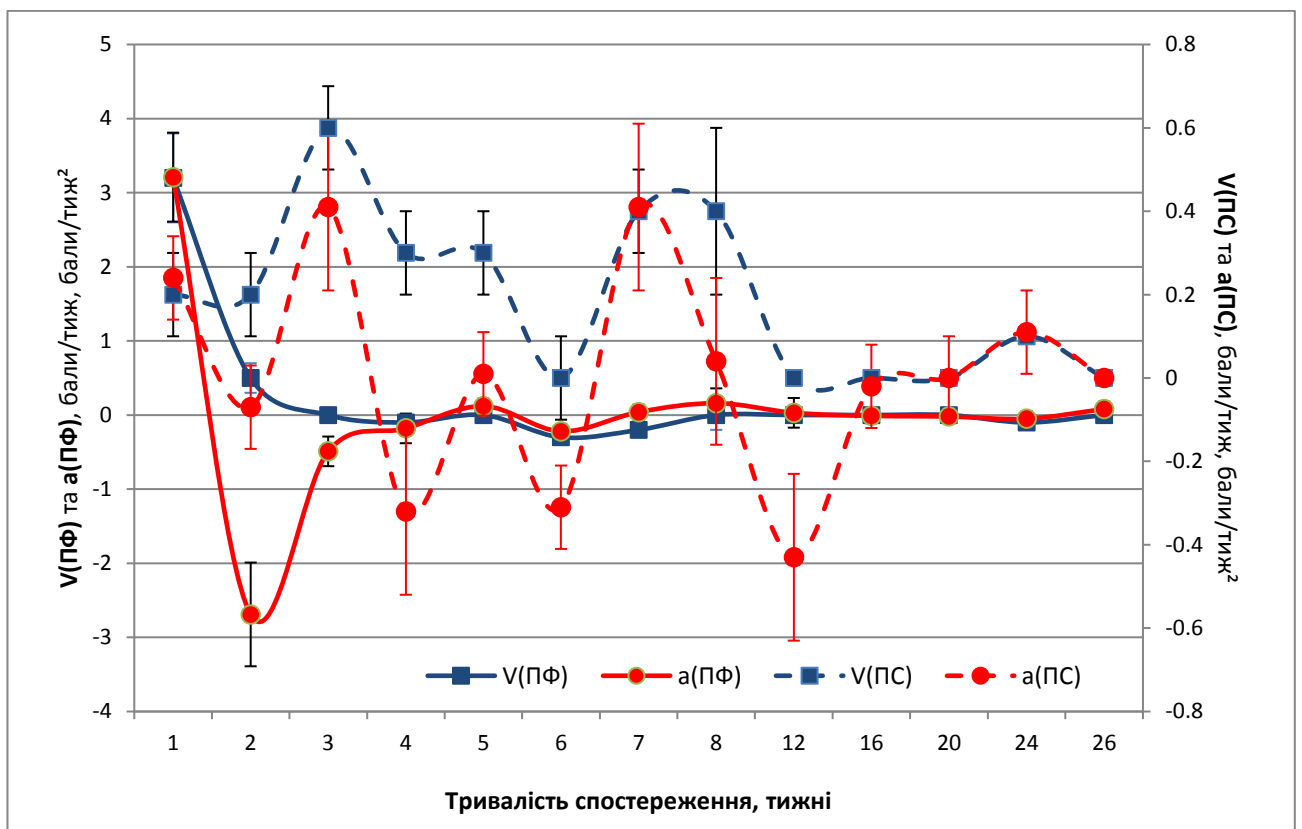
ня — додатні $((3,2 \pm 0,6) - (0,03 \pm 0,2)$ бала/тиж²), що відповідає періодам, відповідно, прискорення та сповільнення регресу ПФ ЗІК. Статистично значущу різницю значень $V_{\text{ПФ}}$ групи "ТТНЦ" з показником групи "ЛПП_Σ" виявляли на 1-му тижні ($p=0,006$), групи "CORP_{ALIEN}" — на 3-му тижні ($p=0,03$), стосовно групи "ЛПП_{JUV}" — не виявляли. Важливо, що за даними прямого статистичного аналізу первинних даних (н. 5.1.1, табл. В.2), значущі зміни ПФ ЗІК реєстрували на 2, 6, 7-му та 24-му тижні спостереження.

Протягом перших 2-ох місяців динаміка ПС ЗІК характеризувалася прогресивністю (рис. 7.10 б, табл. Д.13, Д.22, Д.23), $V_{\text{ПС}}$ набувала позитивних значень на 1–5-му, 7–8-му та 24-му тижнях $((0,2 \pm 0,1) - (0,6 \pm 0,1)$ бала/тиж). Протягом експерименту від'ємні значення показника не виявили. Динаміка $a_{\text{ПС}}$ вирізнялася фазністю: відмічали максимуми на 1, 3, 5, 7-му та 24-му тижнях (відповідно, $(2,4 \pm 0,1)$, $(0,4 \pm 0,2)$, $(0,01 \pm 0,1)$, $(0,4 \pm 0,2)$, $(0,11 \pm 0,1)$ бала/тиж²), фазні зміни показника у період 2–4-го та 6–8-го тиж були рівновеликими. Статистично значущу різницю значень $V_{\text{ПС}}$ із аналогічним показником групи "ЛПП" виявляли на 2-му ($p=0,002$) та 3-му тижні ($p=0,017$), підгрупи "ЛПП_{JUV}" — на 1-му ($p<0,001$), 3-му ($p<0,001$), 4-му ($p=0,047$) та 6-му ($p=0,048$) тижні, групи "CORP_{ALIEN}" — на 1–2-му ($p<0,001$) та 5-му ($p<0,006$) тижні спостереження. За даними прямого статистичного аналізу первинних даних (н. 5.1.2, табл. В.5), значущі зміни ПС ЗІК реєстрували станом на 2–5-ий, 7–8-ий, 20–24-ий тижні спостереження.

У групі "ТТНЦ" відмічали зворотню кореляцію між ПФ та ПС ЗІК, динаміка $V_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПФ}}$ суттєво відрізнялася від динаміки $V_{\text{ПС}}$ та $a_{\text{ПС}}$ (рис. 7.11) наявністю пролонгованого періоду прогресу спастичності. При порвняльному аналізі значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини на різних термінах спостереження у групі "ТТНЦ" (табл. Д.24) для 20 % особин виявлено сильну ($r < -0,75$), для 8,8 % — помірну ($-0,75 < r \leq -0,6$) від'ємну кореляцією. При порівняльному аналізі індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК різних тварин групи на кожному з термінів спостереження (табл. Д.25) виявлено помірну ($-0,69 \leq r \leq -0,37$) від'ємну кореля-



а



б

Рисунок 7.11 а, б — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК (а) та $V_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПФ}}$, $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПС}}$ (б) групи "ТТНЦ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

цію протягом 6–24-го тижня спостереження. При порівняльному аналізі середніх по групі "ТТНЦ" значень ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження виявлено сильну від'ємну ($r = -0,78$ за Спірменом, $r = -0,68$ за Пірсоном; табл. Д.7, рис. Д.6) кореляцію [516].

Порівняння динаміки ПС ЗІК групи "ТТНЦ" та ПФ_{СЕР} груп "К-1_{СЕР}" і "ТТФМ_{СЕР}" (рис. 7.12, рис. Д.7) свідчить про існування ТТНЦ-залежного антиспастичного механізму, попри паралельну реалізацію звичного для усіх груп нейропластичного компоненту відновлення м'язового тону (налагодження супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони). Тобто, гіпотетичний ефект ТТНЦ на перебіг синдрому спастичності реалізується не через вплив на нейропластичний регенераційний процес. Цей висновок суголосний нашому попередньому припущенню про ГАМК-ергічний механізм атенуації спастичності ЗІК після ТТНЦ (п. 5.1.2).

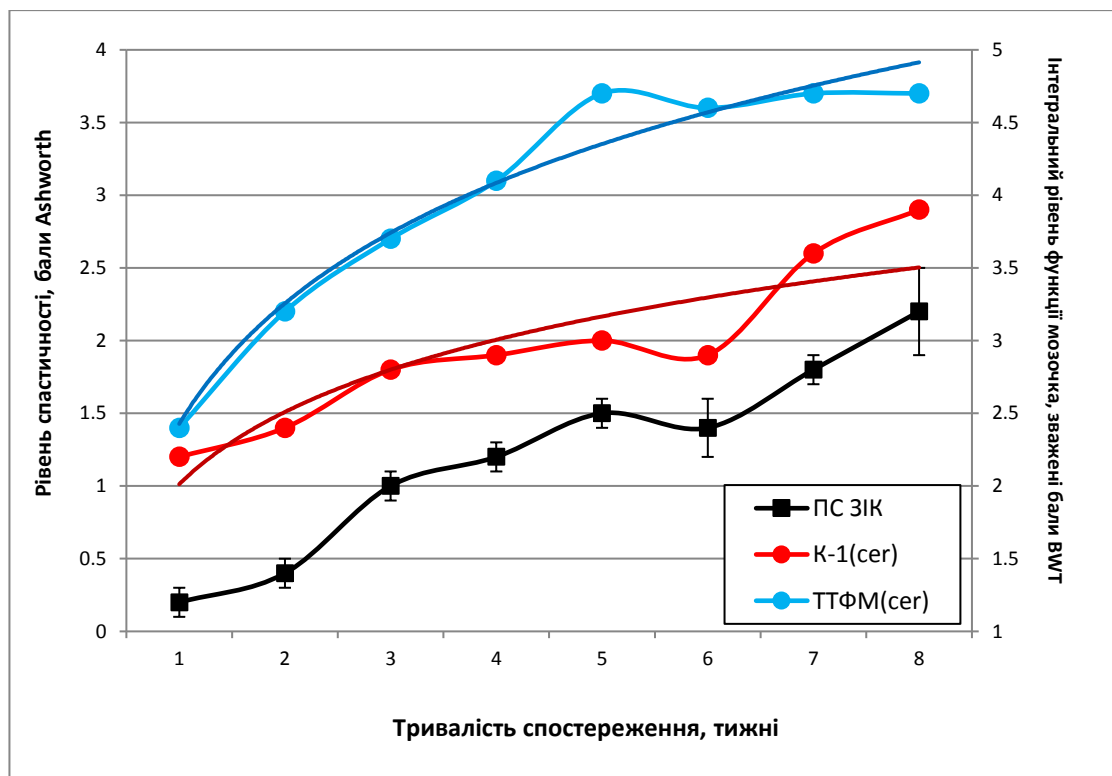


Рисунок 7.12 — Порівняльна динаміка ПС ЗІК групи "ТТНЦ" та ПФ_{СЕР} груп "К-1_{СЕР}" і "ТТФМ_{СЕР}", вираженого за 5-бальним принципом; для ПФ_{СЕР} наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

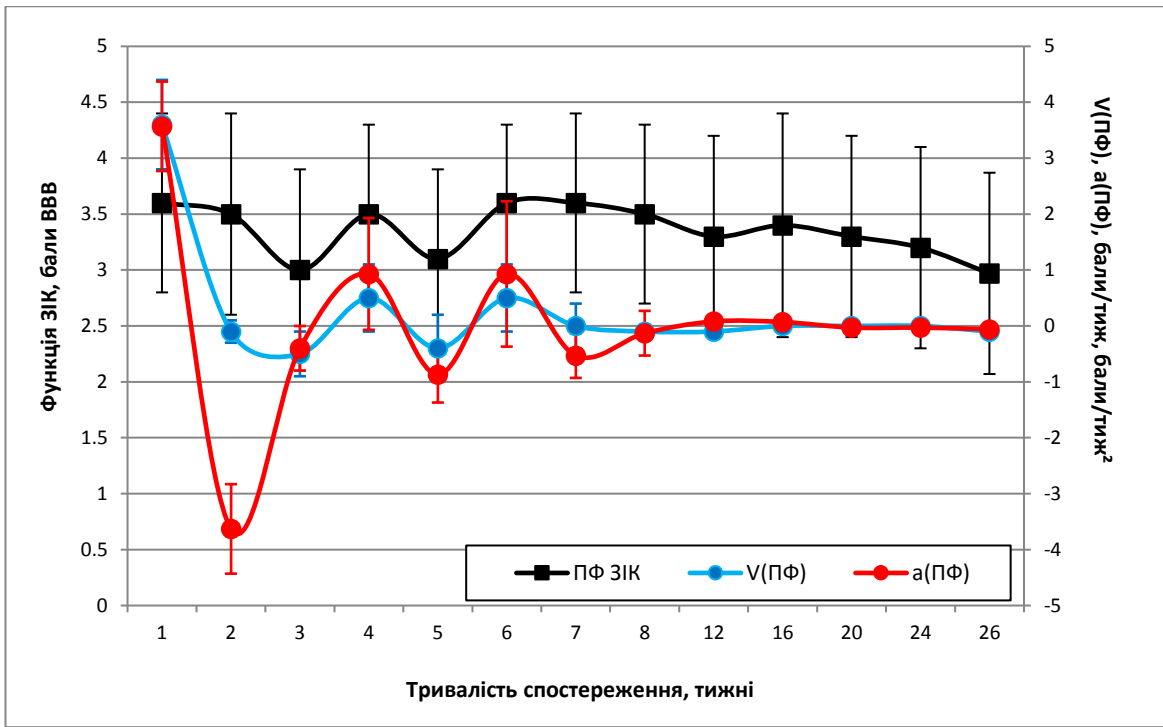
7.2.2. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП за умови ТТФМ.

Динаміка ПФ та ПС ЗІК у групі "ТТФМ", попри ангредієнтність (ПФ) та обмеженість у часі фази росту (ПС), характеризується вираженою локальною фазністю. Максимуми $V_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПФ}}$ (рис. 7.13 а, табл. Д.10, Д.26, Д.27) реєстрували на 1-му, 4-му та 6-му тижнях спостереження (відповідно, $(3,6 \pm 0,8)$ та $(3,6 \pm 0,8)$, $(0,5 \pm 0,6)$ та $(0,9 \pm 1,0)$, $(0,5 \pm 0,6)$ та $(0,9 \pm 1,0)$ бала/тиж та бала/тиж²), мінімуми — на 2–3-му, 5-му та 7–8-му тижнях (відповідно, $(-0,5 \pm 0,4)$ та $(-3,6 \pm 0,8)$, $(-0,4 \pm 0,6)$ та $(-0,9 \pm 0,5)$, $(-0,1 \pm 0,1)$ та $(-0,5 \pm 0,4)$ бала/тиж та бала/тиж²), тривалість фаз становила 2 тиж. Статистично значущу відмінність рівня $V_{\text{ПФ}}$ відмічали відносно показника групи "ЛПП Σ " — на 1-му ($p=0,01$) та 2-му ($p<0,001$) тижні, групи "ЛПП JUV " — на 5-му тижні ($p=0,02$), групи "CORPALIEN" — на 3-му тижні ($p=0,03$), групи "ТТНЦ" — на 20-му та 24-му тижні ($p=0,03$).

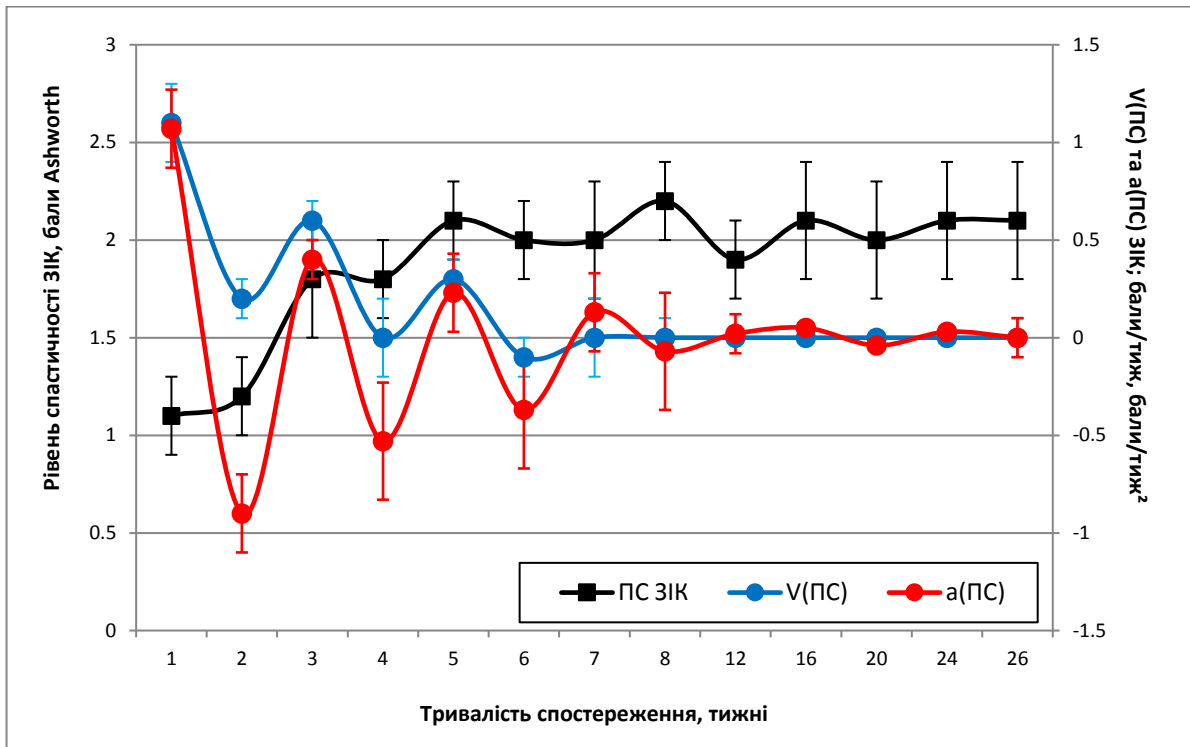
Фазність динаміки більш виражена щодо рівня $V_{\text{ПС}}$ та $a_{\text{ПС}}$ (рис. 7.13 б, табл. Д.13, Д.28, Д.29) максимуми виявляли на 1, 3, 5, 7-му тижнях, протягом 4–6-го місяця ($V_{\text{ПС}}$, відповідно, $(1,1 \pm 0,2)$, $(0,6 \pm 0,1)$, $(0,3 \pm 0,1)$ бала/тиж для 1, 3, 5-го тижня; $a_{\text{ПС}}$, відповідно, $(1,1 \pm 0,2)$, $(0,4 \pm 0,1)$, $(0,2 \pm 0,2)$, $(0,1 \pm 0,2)$, $(0,05 \pm 0,0)$, $(0,03 \pm 0,0)$ бала/тиж²), мінімуми — на 2, 4, 6, 8-му тижнях та впродовж 5-го місяця (для $a_{\text{ПС}}$, відповідно, $(-0,9 \pm 0,2)$, $(-0,5 \pm 0,3)$, $(-0,37 \pm 0,3)$, $(-0,07 \pm 0,3)$, $(-0,04 \pm 0,0)$). Статистично значущу відмінність рівня $V_{\text{ПС}}$ відмічали відносно показника групи "ЛПП" протягом 1-го місяця ($p<0,035$), підгрупи "ЛПП JUV " — протягом 2–4-го місяця ($p<0,022$), групи "CORPALIEN" — на 1–2-му тижнях ($p<0,003$), групи "ТТНЦ" — на 1-му і 3-му тижнях спостереження ($p<0,004$).

Оскільки достовірні часові зміни ПФ ЗІК у групі впродовж експерименту не спостерігали (п. 5.2.1, табл. В.11), зміни ПС ЗІК — реєстрували лише станом на 3-ій тиждень спостереження (п. 5.2.2, табл. В.14), виявлена фазність $V_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПФ}}$, $V_{\text{ПС}}$ та $a_{\text{ПС}}$ може носити артефактний характер.

Коливання у часі значень ПФ та ПС ЗІК, $V_{\text{ПФ}}$ та $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПС}}$ у групі (рис. 7.14 а, б) антифазні, що свідчить на користь від'ємної кореляції між показниками функції та спастичності. При порівняльному аналізі значень ПФ та ПС ЗІК кожної

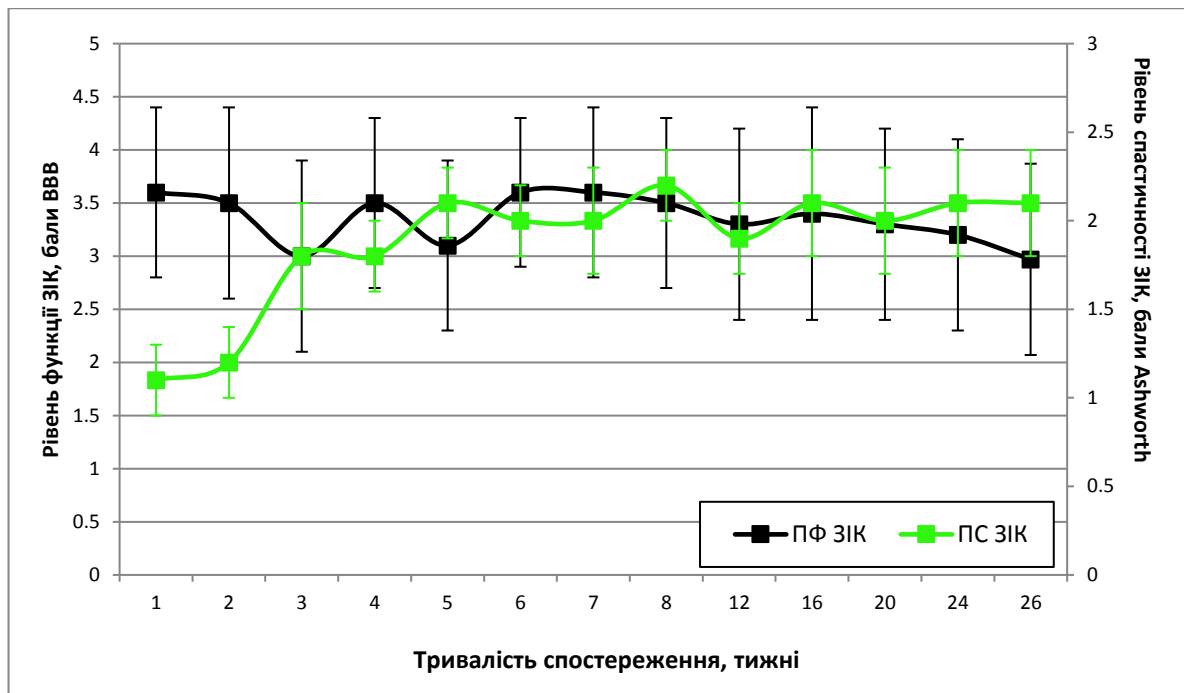


а

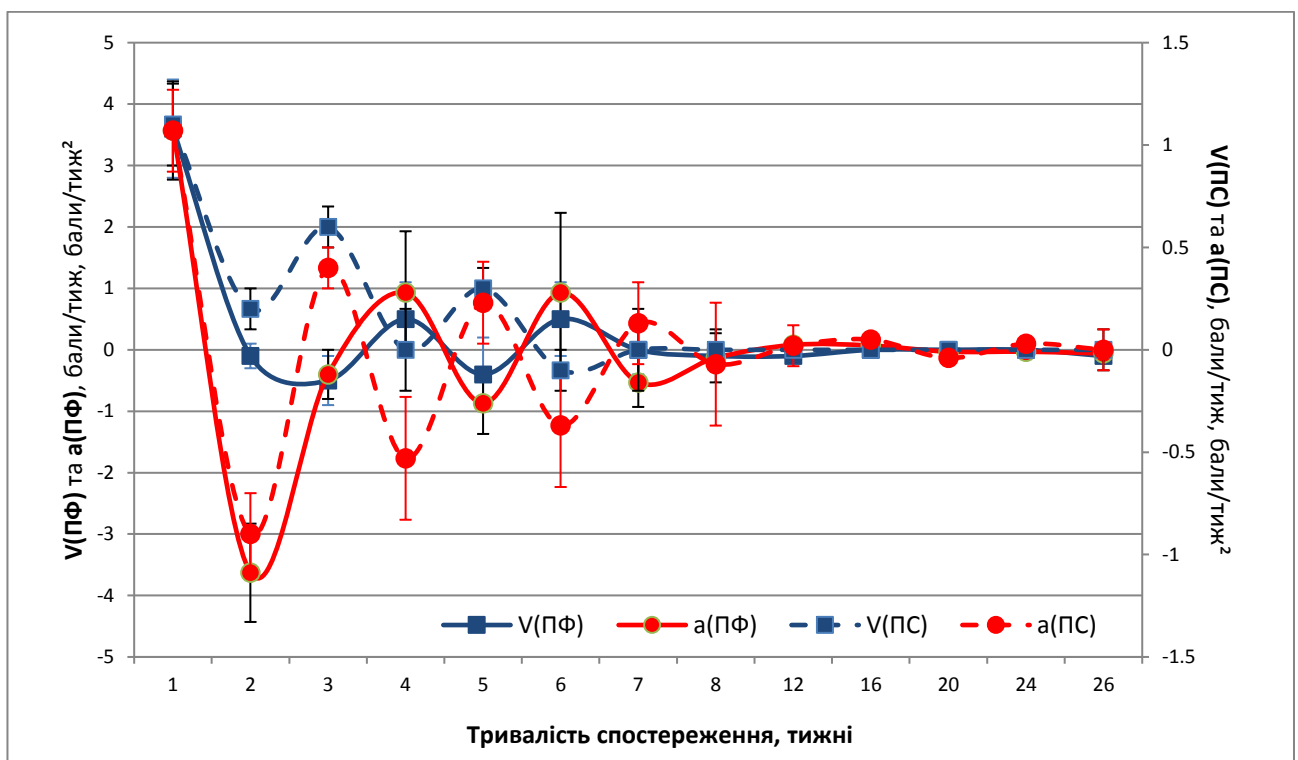


б

Рисунок 7.13 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{пф}$, $a_{пф}$ (а) та ПС ЗІК, $V_{пс}$, $a_{пс}$ (б) групи "ТТФМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)



а



б

Рисунок 7.14 а, б — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК (а) та $V_{пф}$, $a_{пф}$, $V_{пс}$, $a_{пс}$ (б) групи "ТТФМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

окремої тварини на різних термінах спостереження (табл. Д.30) для 2-ох особин групи (13,3 %) виявлено помірну від'ємну кореляцію ($r = -0.69$, $r = -0.74$), для однієї — помірну додатну кореляцію ($r = 0,72$). При порівняльному аналізі індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК різних тварин групи на кожному з термінів спостереження (табл. Д.31) виявлено сильну ($r = -0,9$) та помірну ($-0,74 \leq r \leq -0,53$) від'ємну кореляцію, відповідно, на 5-му та на 4-му, 6–12-му та 24-му тижні спостереження. При порівняльному аналізі середніх для групи значень ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження (табл. Д.7, рис. Д.8) кореляції не виявлено [516].

Аналогічність динаміки ПС ЗІК, $V_{ПС}$ групи "ТТФМ" та $PФ_{СЕР}$ і $V_{ПГ}$ групи "К-1_{СЕР}" на проміжку 2–6-го тижня (рис. 7.15, рис. Д.9), свідчить про помірний позитивний вплив трансплантату на нейропластичне відновлення супраспінальних проєкцій. Раннє збільшення м'язового тону у порівнянні з групою "ЛПП" (рис. 7.3) пов'язане з реалізацією іншого механізму, ймовірно, медіаторного ефекту глутаматергічних нащадків прогеніторів трансплантату; стабілізація ПС ЗІК починаючи з 7-го тижня свідчить про появу суттєвого антиспастичного компонента, ймовірно — загибелі ексайтотваних мотонейронів (п. 5.2.2).

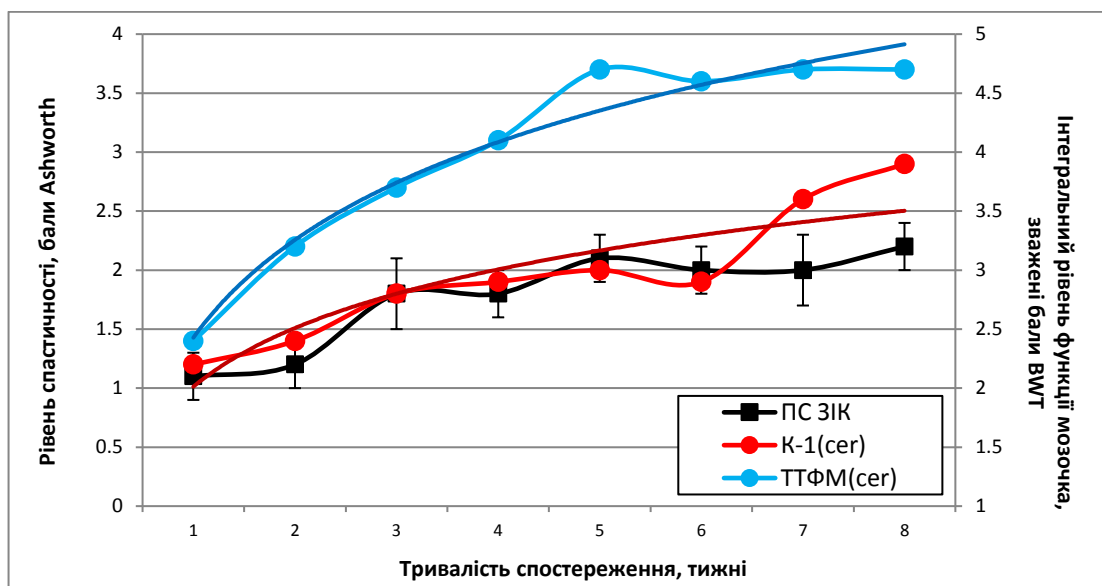


Рисунок 7.15 — Порівняльна динаміка ПС ЗІК групи "ТТФМ" та $PФ_{СЕР}$ груп "К-1_{СЕР}" і "ТТФМ_{СЕР}", вираженого за 5-бальним принципом; для $PФ_{СЕР}$ наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

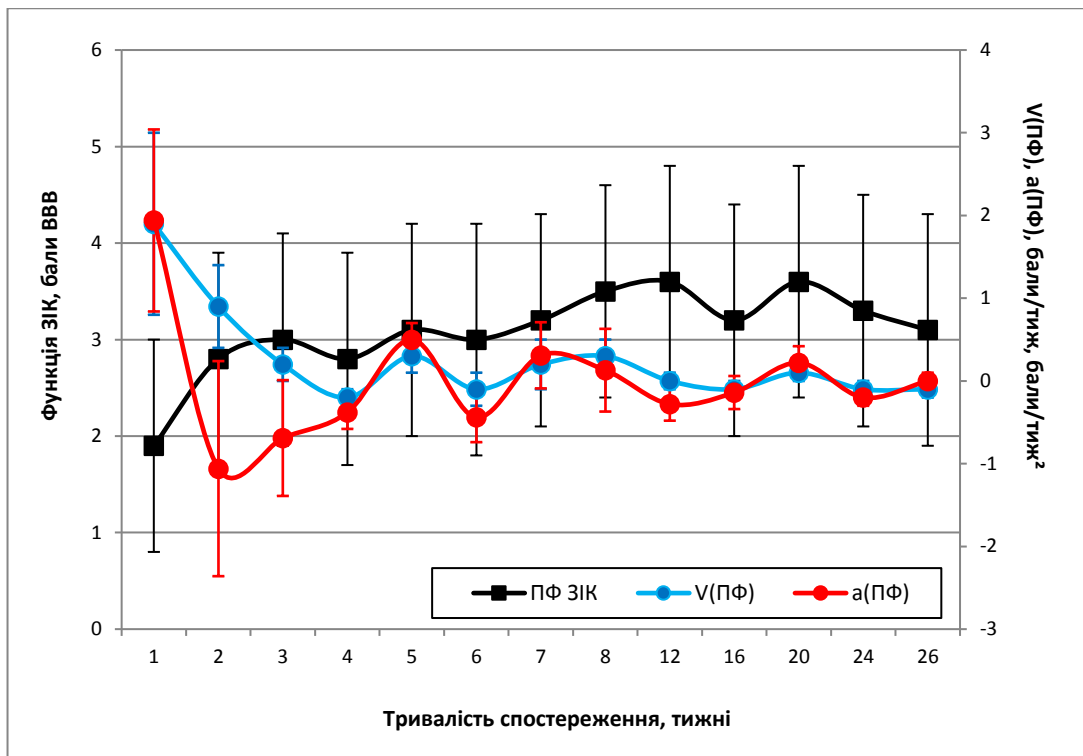
7.2.3. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПІ за умови ТТФН.

Динаміка $V_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПФ}}$ у групі "ТТФН" характеризується нерегулярною фазністю на тлі ангредієнтності ПФ ЗІК (рис. 7.16 а, табл. Д.10, Д.32, Д.33). Найбільші значення $V_{\text{ПФ}}$ виявляли на 1–3-му, 5-му, 7–8-му тижнях та за період 5-го місяця (відповідно, $(1,9 \pm 1,1)$, $(0,9 \pm 0,5)$, $(0,2 \pm 0,2)$, $(0,3 \pm 0,2)$, $(0,3 \pm 0,2)$, $(0,1 \pm 0,1)$ бала/тиж), найменші — на 4-му, 6-му тижні та впродовж 4-го і 6-го місяця ($(-0,2 \pm 0,1)$ — $(-0,1 \pm 0,2)$ бала/тиж). Максимуми $a_{\text{ПФ}}$ спостерігали на 1-му, 5-му, 7–8-му тижнях та за період 5-го місяця ($(1,9 \pm 1,1)$ — $(0,2 \pm 0,2)$ бала/тиж²), мінімуми — на 2–4-му та 6-му тижнях, а також впродовж 3–4-го та 6-го місяців спостереження ($(-1,1 \pm 1,3)$ — $(-0,2 \pm 0,1)$ бала/тиж²). Тривалість фаз — 5 тиж, 2 тиж та 3 міс.

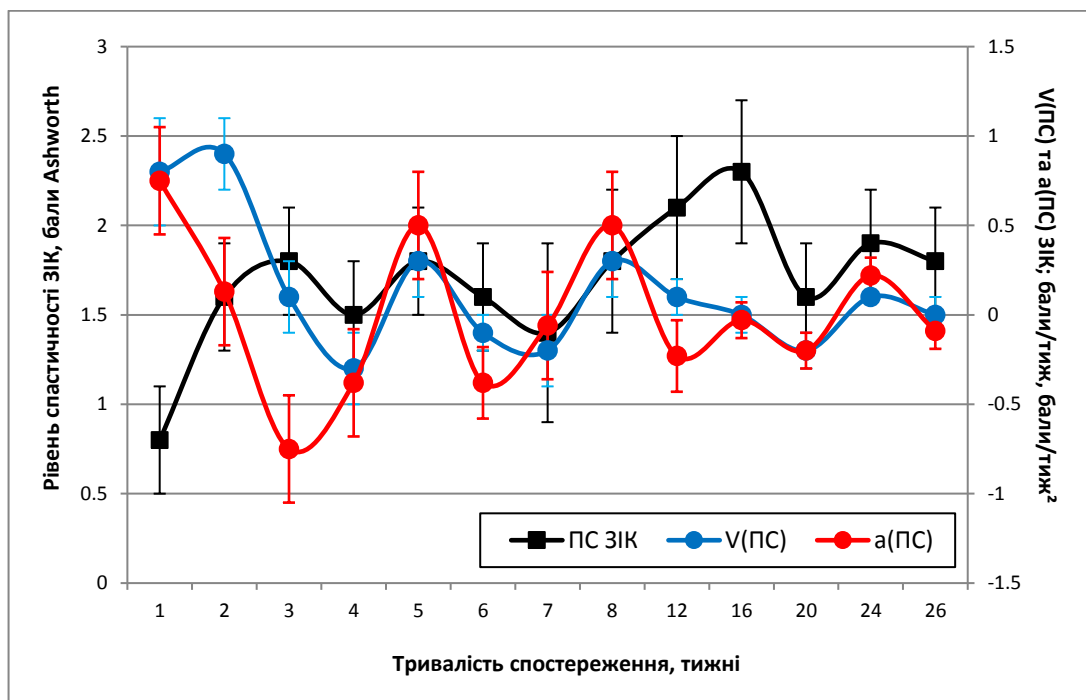
Значення $V_{\text{ПФ}}$ групи достовірно відрізнялася від показника групи "ЛППΣ" на 4-му ($p=0,022$), 5-му ($p=0,01$), 20-му ($p=0,023$) та 24-му ($p=0,021$) тижні, групи "CORPALIEN" — на 5-му ($p=0,006$) та 24-му ($p=0,017$) тижні, групи "ТТНЦ" — на 20-му ($p=0,028$) та 24-му ($p=0,031$) тижні, групи "ТТФМ" — на 24-му тижні ($p=0,029$) спостереження, щодо групи "ЛПП_{UV}" — не виявляли.

Динаміка $V_{\text{ПС}}$ у групі відрізнялася від щойно описаної наявністю максимуму на 2-му тижні спостереження (рис. 7.16 б, Д.13, Д.34, Д.35). Інші максимуми виявляли на 5-му, 8-му тижні та за період 6-го місяця (відповідно, $(1,8 \pm 0,3)$, $(1,8 \pm 0,4)$ та $(1,9 \pm 0,3)$ бала/тиж), мінімуми — на 4-му, 7-му тижнях та за період 5-го місяця (відповідно, $(1,5 \pm 0,3)$, $(1,4 \pm 0,5)$ та $(1,6 \pm 0,3)$ бала/тиж). Значення $V_{\text{ПС}}$ у групі достовірно відрізнялися від показника групи "ЛПП" на 1-му ($p=0,022$), 5-му ($p=0,025$) та 24-му ($p=0,028$) тижні, групи "CORPALIEN" — на 1-му ($p=0,001$) та 2-му ($p=0,001$) тижні, групи "ТТНЦ" — на 1-му ($p=0,018$) та 3-му ($p=0,004$) тижні, групи "ТТФМ" — на 2-му ($p=0,029$) та 3-му ($p=0,004$) тижні спостереження, щодо підгрупи "ЛПП_{UV}^σ" — не відрізнялися.

Значення $a_{\text{ПС}}$ виявилися максимальними на 1, 5, 8-му тижнях та за період 6-го місяця спостереження (відповідно, $(0,8 \pm 0,3)$, $(0,5 \pm 0,3)$, $(0,5 \pm 0,3)$ та $(0,2 \pm 0,1)$ бала/тиж²), мінімальними — на 3-му, 6-му тижнях та за період 3-го і 5-го місяця



а



б

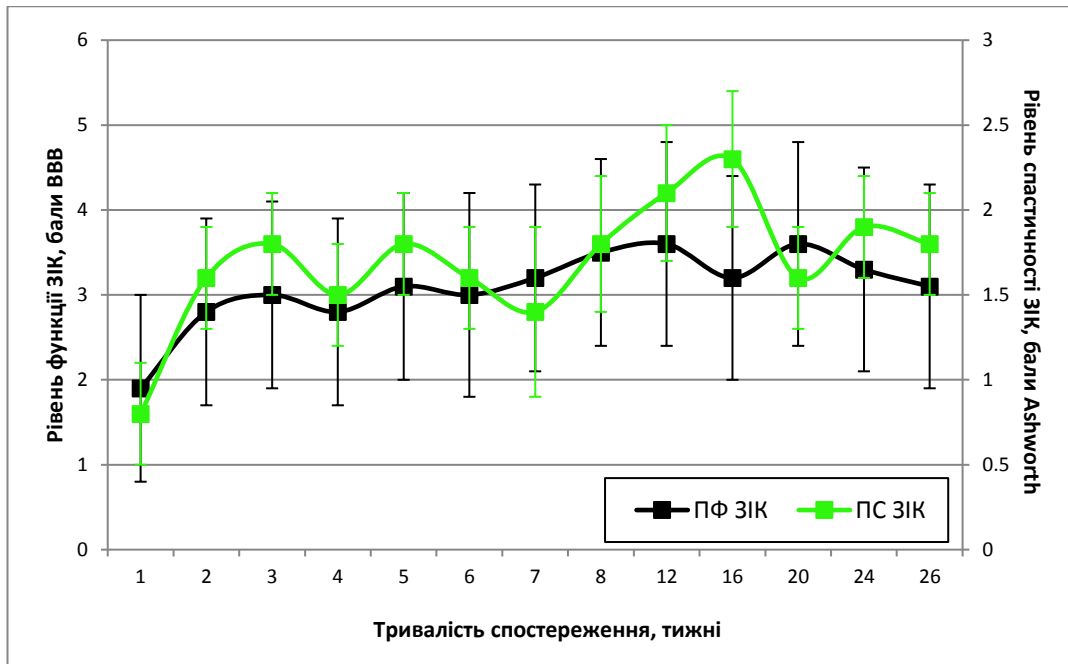
Рисунок 7.16 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПФ}}$ (а) та ПС ЗІК, $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПС}}$ (б) групи "ТТФН" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

$(-0,75 \pm 0,3) - (-0,2 \pm 0,1)$ бала/тиж²). Тривалість фаз — 5 тиж, 3 тиж та 2–3 міс, більша ніж у групах "ТТНЦ" та "ТТФМ"; амплітуда коливань $a_{пс}$ впродовж періоду спостереження зменшувалася помірноше, ніж у групі "ТТФМ", інтенсивніше, ніж у групі "ТТНЦ".

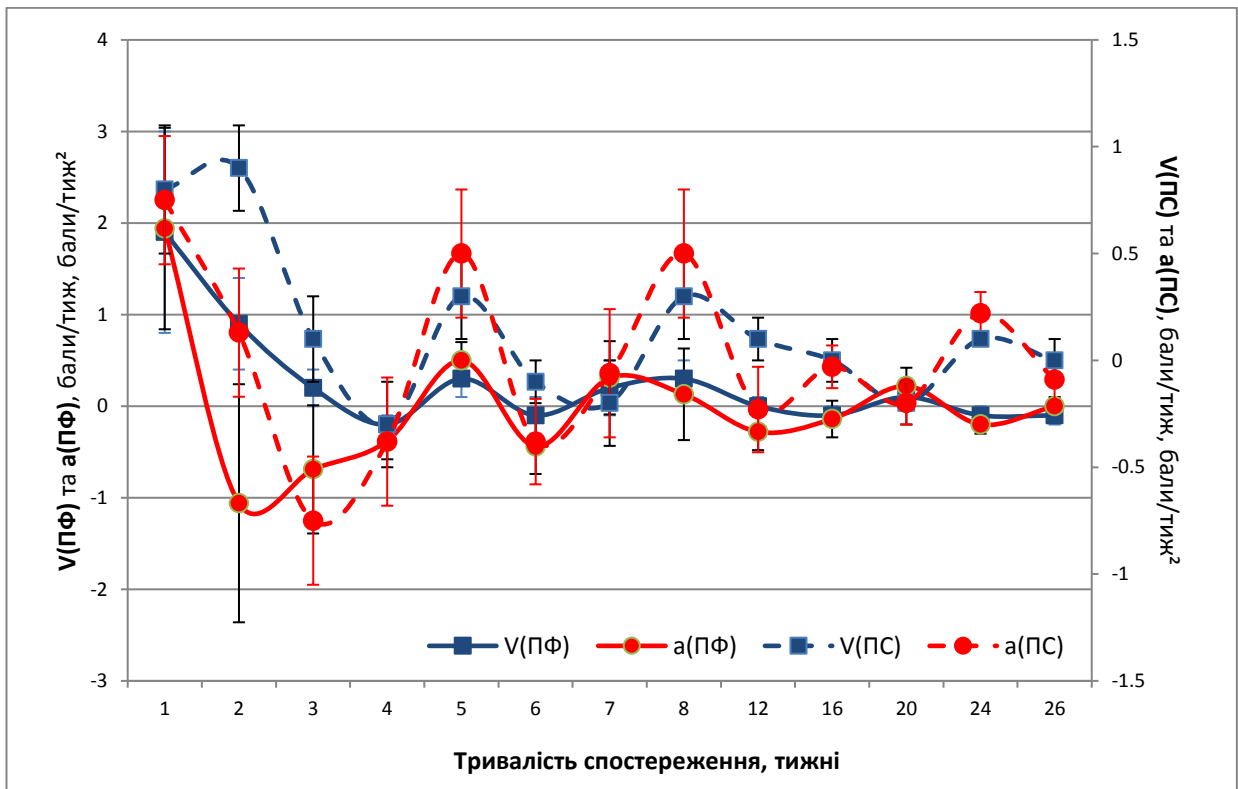
Враховуючи, що достовірні часові зміни ПФ ЗІК у групі спостерігали на 3-му тижні (п. 5.3.1, табл. В.19), зміни ПС ЗІК — на 2-му (п. 5.2.2, табл. В.22), виявлена фазність $V_{пф}$, $a_{пф}$, $V_{пс}$ та $a_{пс}$ може виявитися артефактною. Порівняння динаміки ПФ та ПС ЗІК, $V_{пф}$ та $V_{пс}$, $a_{пф}$ та $a_{пс}$ (рис. 7.17) виявляє синфазність впродовж 1–6-го тижня (ПФ та ПС ЗІК) та 4–12-го тижнів ($V_{пф}$, $a_{пф}$, $V_{пс}$ і $a_{пс}$). Додатну кореляцію між значеннями ПФ та ПС ЗІК можна припускати для періоду 5–8-го тижня, від'ємну — для 1–2-го тижня та 3–6-го місяців спостереження.

При порівнянні значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини групи на різних термінах спостереження (табл. Д.36) для однієї особини (12,5 %) виявлено сильну від'ємну кореляцію ($r = -0,79$). При порівнянні індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК на кожному з термінів спостереження (табл. Д.37) виявлено сильну ($r = 0,92$; $r = 0,93$; $r = 0,94$) та помірну ($r = 0,73$) від'ємну кореляцію на 12-му, 20-му, 24-му та на 8-му тижнях, відповідно. При порівнянні середніх по групі значень ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження (табл. Д.7) виявлено помірну додатну кореляцію ($r = 0,57$ за Спірменом; $r = 0,76$ за Пірсоном; табл. Д.7, рис. Д.10) [516].

Динаміка відновлення тону м'язів ЗІК у групі протягом 2–3-го тижня (рис. 7.18, рис. Д.11) відповідає виявленій для випадку нативної нейропластичної регенерації мозочка ("К-1_{СЕР}"), у подальшому відображає наявність відтермінованого антиспастичного компонента триваючого патофізіологічного процесу, ймовірно, — поступової елімінації мотонейронів ЗІК (п. 5.3.2).



а



б

Рисунок 7.17 а, б — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК (а) та $V_{пф}$, $a_{пф}$, $V_{пс}$, $a_{пс}$ (б) групи "ТТФН" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

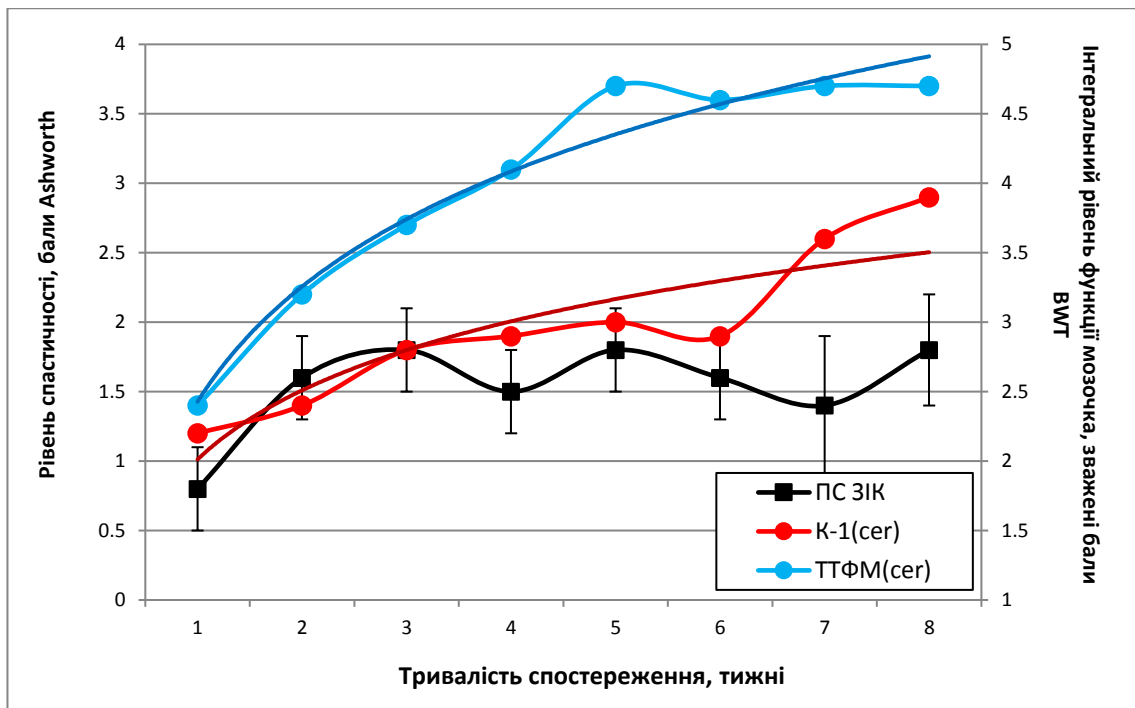
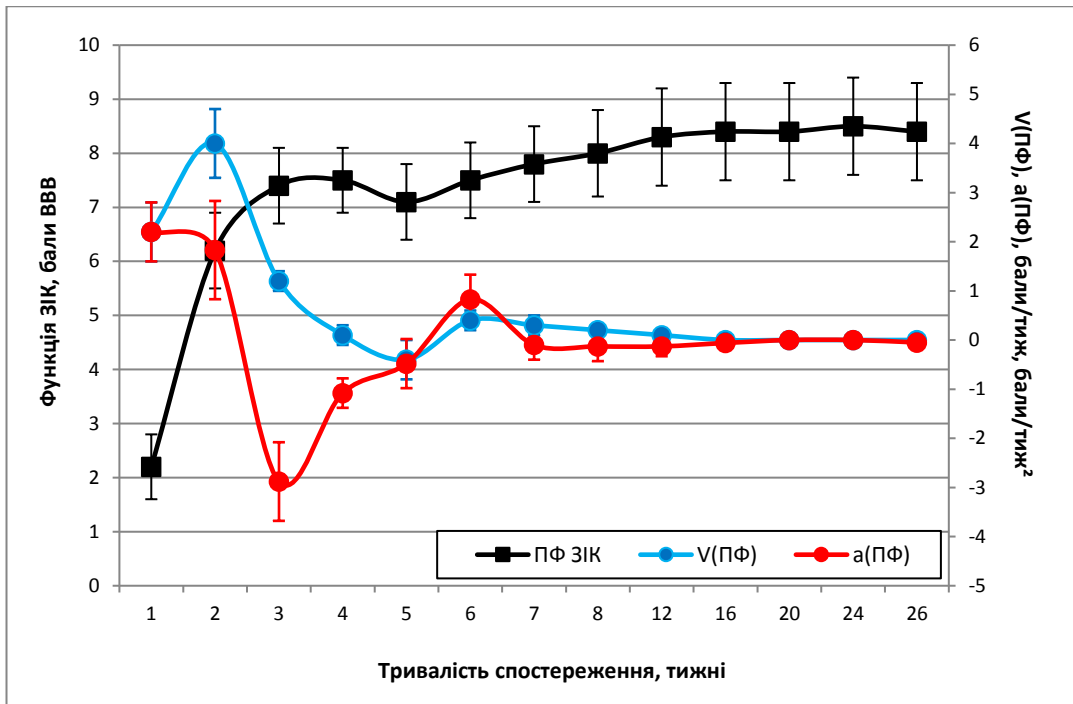


Рисунок 7.18 — Порівняльна динаміка ПС ЗІК групи "ТТФН" та ПФ_{CER} груп "К-1_{CER}" і "ТТФМ_{CER}", вираженого за 5-бальним принципом; для ПФ_{CER} наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

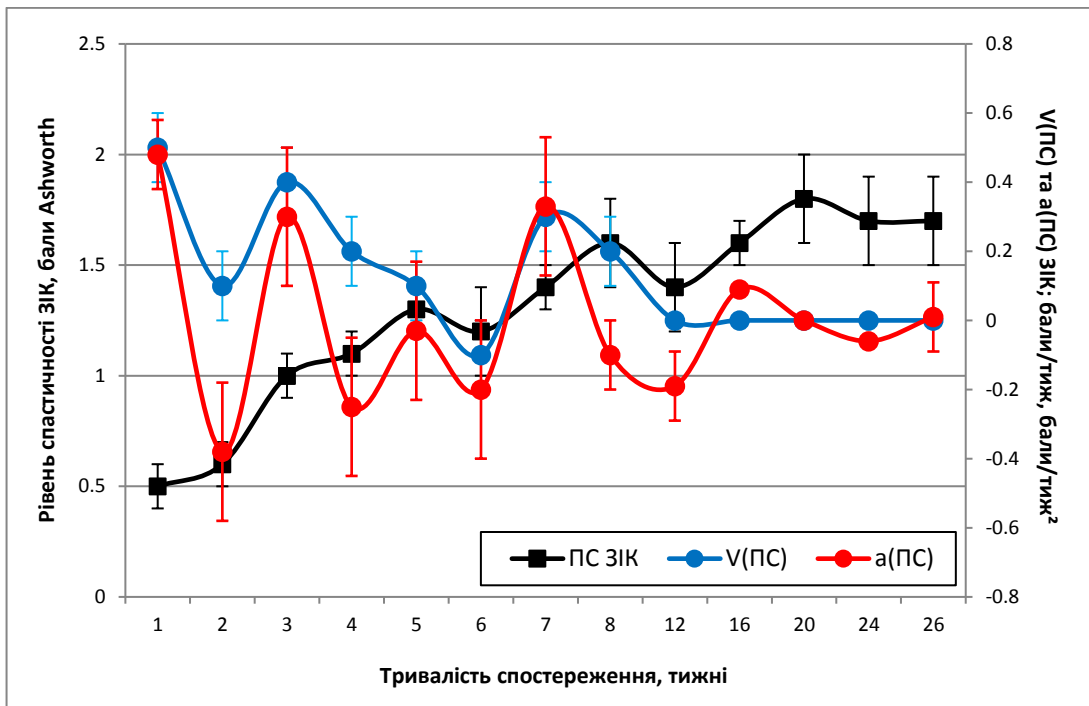
7.3. Порівняльний аналіз динаміки відновного процесу та спастичності на тлі новітніх тканинних нейроінженерних втручань

7.3.1. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП за умови імплантації макропористого гідрогелю.

Динаміка $V_{ПФ}$ та $a_{ПФ}$ у групі "NG" характеризується наявністю максимумів, реєстрованих станом на 2-ий і 6-ий ($V_{ПФ}$, відповідно, $(4,0 \pm 0,7)$ і $(0,4 \pm 0,2)$ бала/тиж) та 1–2-ий і 6-ий тижні спостереження ($a_{ПФ}$, $(2,2 \pm 0,6)$ — $(0,8 \pm 0,5)$ бала/тиж²), а також мінімумів, реєстрованих станом на 1-ий і 5-ий ($V_{ПФ}$, відповідно, $(2,2 \pm 0,6)$ і $(-0,4 \pm 0,4)$ бала/тиж) та 3-ій тиждень спостереження ($a_{ПФ}$, $(-2,9 \pm 0,8)$ бала/тиж²) (рис. 7.19 а, табл. Д.10, Д.38, Д.39). При цьому, достовірні зміни ПФ ЗІК реєстрували станом на 2–3-ій, 7-ий, 8-ий, 12-ий та 20-ий тиждень



а



б

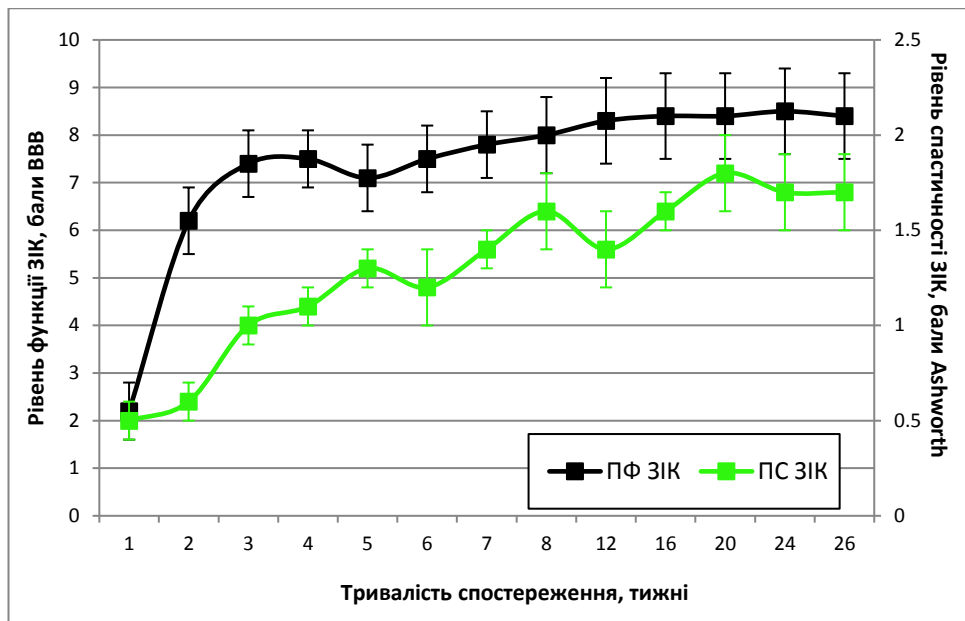
Рисунок 7.19 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{ПФ}$, $a_{ПФ}$ (а) та ПС ЗІК, $V_{ПС}$, $a_{ПС}$ (б) групи "NG" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

спостереження (*n. 3.4.2, табл. А.14*). Статистично значущу різницю значень $V_{\text{пф}}$ з відповідним показником групи "ЛППΣ" виявляли протягом 2–4-го тижня ($p < 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,001$), групи "ЛПП σ_{juv} " — на 2-му ($p < 0,001$) та 3-му ($p = 0,006$) тижні, групи "CORP_{ALIEN}" — протягом 2–4-го тижня ($p = 0,007$; $p = 0,003$; $p = 0,02$), групи "ТТНЦ" — протягом 2–4-го та на 6-му тижні ($p < 0,001$; $p = 0,004$; $p = 0,008$; $p = 0,048$), групи "ТТФМ" — протягом 2–4-го тижня ($p < 0,007$; $p = 0,018$; $p = 0,04$), групи "ТТФН" — на 24-му тижні ($p = 0,015$) спостереження.

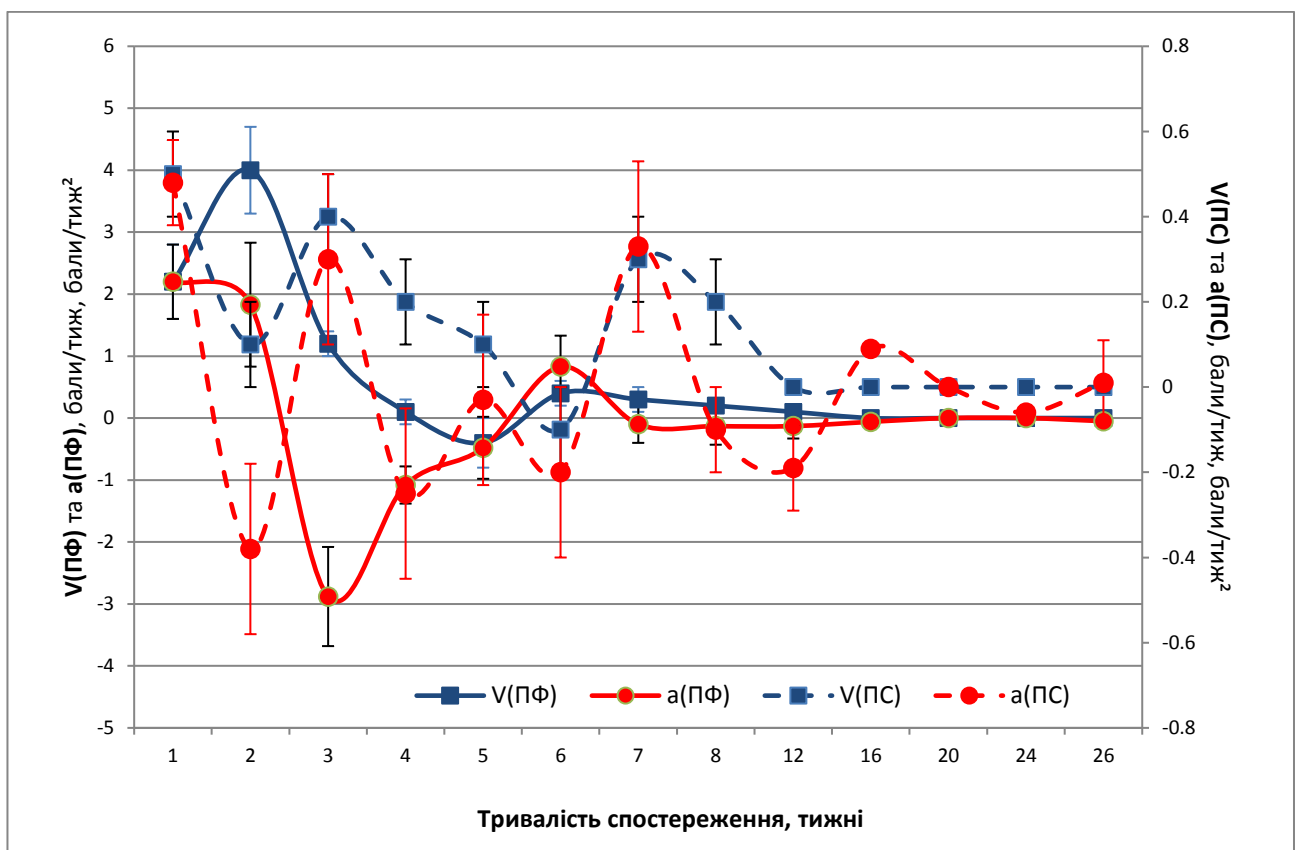
Максимуми $V_{\text{пс}}$ та $a_{\text{пс}}$ у групі "NG" реєстрували станом на 1-ий, 3-ій та 7-ий ($V_{\text{пс}}, (0,5 \pm 0,1) - (0,3 \pm 0,1)$ бала/тиж), а також 1, 3, 5, 7-ий та 16-ий тиждень спостереження ($a_{\text{пс}}, (0,5 \pm 0,1) - (0,0 \pm 0,2)$ бала/тиж²), мінімуми — на 2, 6, 12–26-ий ($V_{\text{пс}}, (-0,1 \pm 0,1) - (0,0 \pm 0,0)$ бала/тиж), а також 2, 4, 6, 12, 24-ий тиждень спостереження ($a_{\text{пс}}, (-0,4 \pm 0,2) - (0,1 \pm 0,0)$ бала/тиж²) (*рис. 7.19 б, табл. Д.13, Д.40, Д.41*). Статистично значущі зміни ПС ЗІК у групі реєстрували станом на 3, 7, 8, 12, 16, 20-ий та 24-ий тиждень (*n. 3.4.3, табл. А.18*). Статистично значущу різницю значень $V_{\text{пс}}$ з відповідним показником групи "ЛПП" виявляли протягом перших 2-ох тижнів ($p = 0,011$; $p = 0,007$), підгрупи "ЛПП σ_{juv} " — на 3-му тижні ($p = 0,002$), групи "CORP_{ALIEN}" — протягом перших 2-ох ($p < 0,001$) та на 5-му ($p = 0,014$) тижні, групи "ТТНЦ" — на 1, 16, 24-му тижні ($p = 0,006$; $p = 0,027$; $p = 0,028$), групи "ТТФМ" — на 1-му тижні ($p = 0,008$), групи "ТТФН" — на 3-му та 24-му тижні ($p = 0,028$; $p = 0,014$) спостереження.

Порівняльний аналіз динаміки ПФ та ПС ЗІК (*рис. 7.20 а*), $V_{\text{пф}}$ та $V_{\text{пс}}$, $a_{\text{пф}}$ та $a_{\text{пс}}$ (*рис. 7.20 б*) у групі "NG" свідчить про відсутність виразної від'ємної кореляції між ПФ та ПС ЗІК протягом усього періоду спостереження, антифазність коливань $V_{\text{пф}}$, $a_{\text{пф}}$ та $V_{\text{пс}}$, $a_{\text{пс}}$ протягом 1–3-го місяця.

При порівнянні значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини групи на різних термінах спостереження (*табл. Д.42*) виявлено 4 особини (20 %) з помірною та сильною додатною кореляцією (*відповідно, $r = 0,73$; $r = 0,69$; $r = 0,62$; $r = 0,64$*). При порівнянні індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК різних тварин групи на кожному з термінів спостереження (*табл. Д.43*) виявлено сильну



а



б

Рисунок 7.20 а, б — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК (а) та $V_{\text{пф}}$, $a_{\text{пф}}$, $V_{\text{пс}}$, $a_{\text{пс}}$ (б) групи "NG" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

($r \leq -0,75$) та помірну ($-0,75 < r \leq -0,65$) від'ємну кореляцію впродовж 12–24-го та 3–8-го тижнів, відповідно. При порівнянні середніх по групі значень ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження виявлено сильну додатну кореляцію ($r=0,92$ за Спірменом; $r=0,83$ за Пірсоном, табл. Д.42, Д.43; рис. Д.12).

Аналіз динаміки ПС ЗІК і $V_{ПС}$ у порівнянні з відновленням м'язового тону при травмі мозочка ($ПФ_{СЕР}$, $V_{ПГ}$) виявив повний паралелізм поведінки показників груп "NG" та "K-1_{СЕР}" (рис. 7.21, рис. Д.13), що підтверджує припущення про позитивний вплив вікористаного макропористого гідрогелю на процеси пластичної трансформації мереж рухової системи¹ в умовах ЛПП. Попри існування загалом від'ємної кореляції між середніми значеннями ПФ та ПС ЗІК при аналізі результативності відновного процесу поміж різних експериментальних груп, на рівні окремо взятої групи "NG" відмічали додатну їх кореляцію впродовж загального періоду спостереження. Отже, зростання ПФ ЗІК у групі "NG" відбувається завдяки збільшенню кількості функціонуючих рухових одиниць, реінервованих супраспінальними впливами мотонейронів. Реінервація мотонейрона, теоретично повинна нівелювати механізм незалежного від супраспінальних впливів генерування плато-потенціалів, тобто виключати клітину із категорії продукуючої спастичність. Ймовірно, тому значення ПС ЗІК у групі достовірно поступаються показникам групи "ЛПП" (п. 3.4.3). Та все ж, наявність прогредієнтності ПС ЗІК свідчить про збереження певної кількості надмірно збудливих, позбавлених супраспінальних впливів мотонейронів, що формують суттєвий мимовільний тонус. Альтернативним поясненням є припущення щодо помилкової перехресної ідентифікації довільного та мимовільного компонентів м'язового тону експериментальних тварин.

¹ довготраекторний ріст волокон, спраутинг, налагодження альтернативних зв'язків за посередництвом пропріоспінальних нейронів контрлатеральної частини тощо (п. 1.1.3).

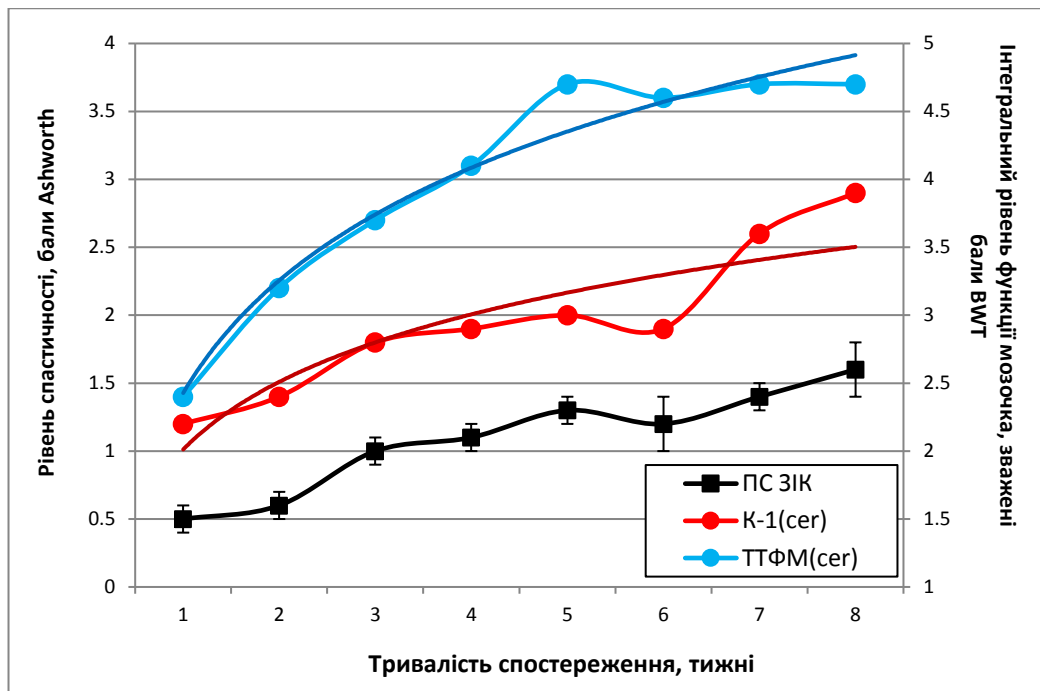
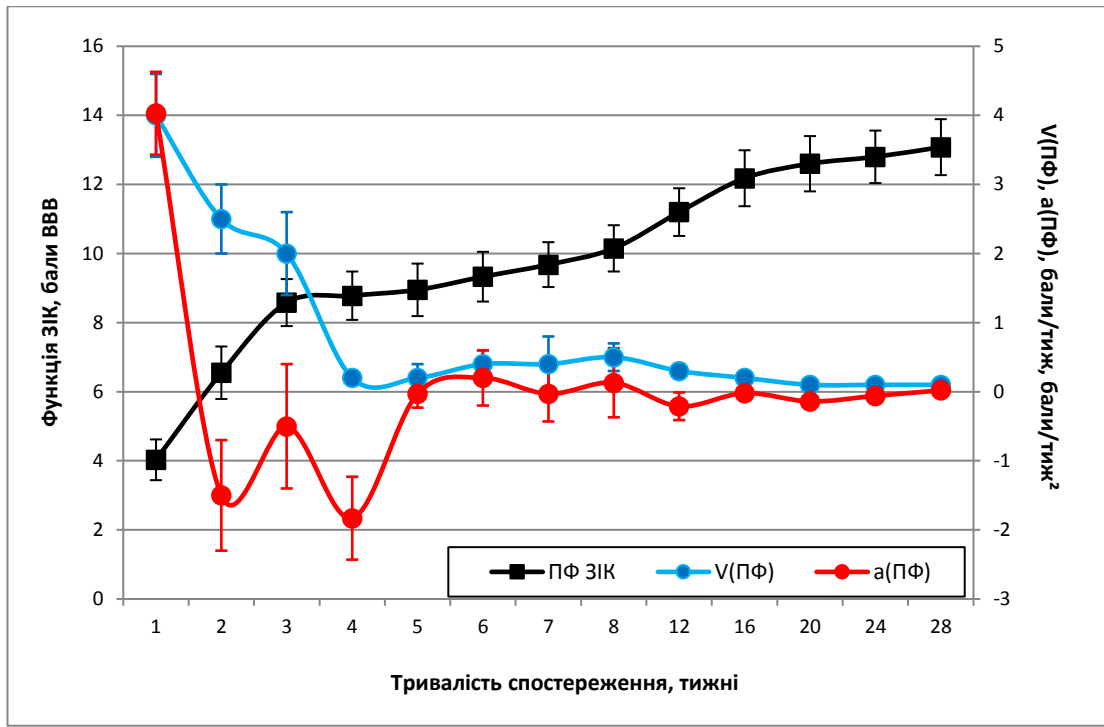


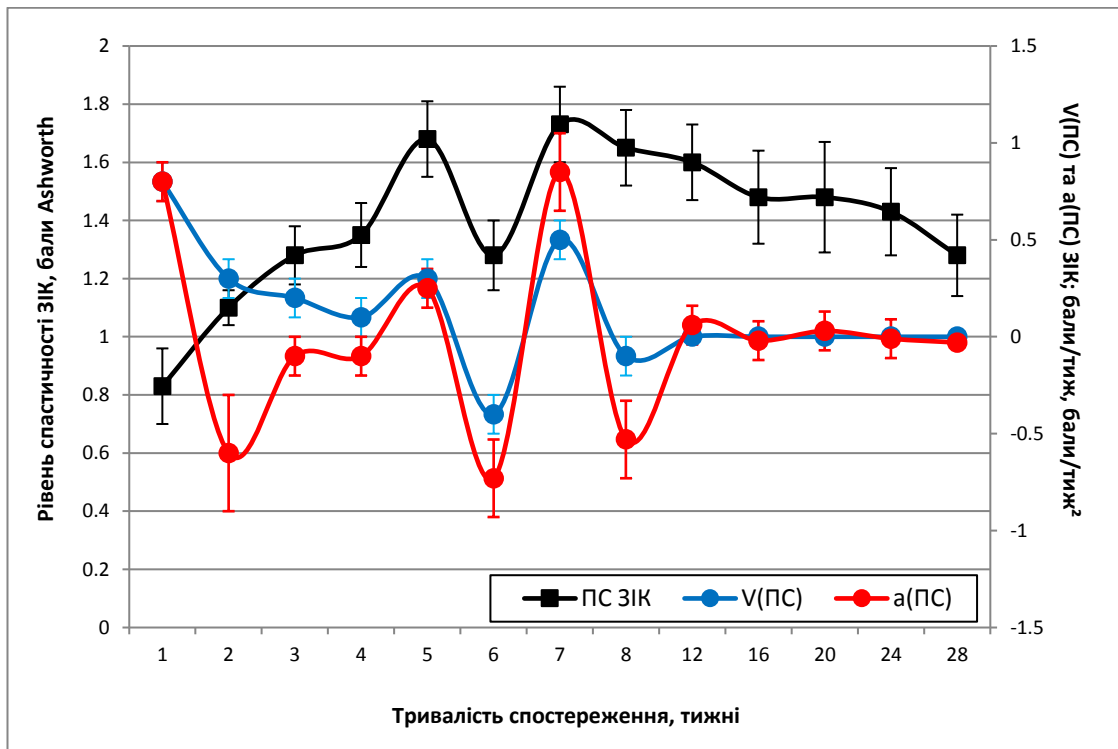
Рисунок 7.21 — Порівняльна динаміка ПС ЗІК групи "NG" та ПФ_{CER} груп "K-1_{CER}" і "ТТФМ_{CER}", вираженого за 5-бальним принципом; для ПФ_{CER} наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

7.3.2. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП та імплантації фрагментів макропористого гідрогеля, асоційованого з НСК.

Динаміка $V_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПФ}}$ групи "NG+НСК" характеризувалася наявністю максимумів, реєстрованих на 1–3-му і 8-му ($V_{\text{ПФ}}$, $(4,0 \pm 0,6) - (2,0 \pm 0,6)$ бала/тиж), а також на 1, 3, 6, 8-му тижні спостереження ($a_{\text{ПФ}}$, $(4,0 \pm 0,6) - (0,1 \pm 0,5)$ бала/тиж²), мінімумів, реєстрованих на 1–5-му і 20–28-му ($V_{\text{ПФ}}$, $(0,2 \pm 0,1) - (0,1 \pm 0,0)$ бала/тиж), а також на 2, 4, 12–24-му тижні спостереження ($a_{\text{ПФ}}$, $(-1,5 \pm 0,8) - (-0,02 \pm 0,1)$ бала/тиж²) (рис. 7.22 а, табл. Д.10, Д.44, Д.45). Від'ємні значення $V_{\text{ПФ}}$ не виявляли, достовірні часові зміни ПФ ЗІК групи реєстрували на 2, 4, 5, 8, 16, 20, 24-му та 28-му тижні спостереження (п. 6.1.1, табл. Г.2). Статистично значущу різницю значень $V_{\text{ПФ}}$ та показника групи "ЛПП" виявляли на 1-му та 4-му тижні ($p < 0,001$; $p = 0,002$), групи "CORPALIEN" — на 1-му тижні ($p = 0,01$), групи "ТТНЦ" — на 4-му тижні ($p = 0,011$), групи "ТТФМ" — на 2-му та 4-му тижні ($p = 0,045$; $p = 0,027$), групи "ТТФН" — на 1-му та 20-му тижні ($p = 0,02$;



а



б

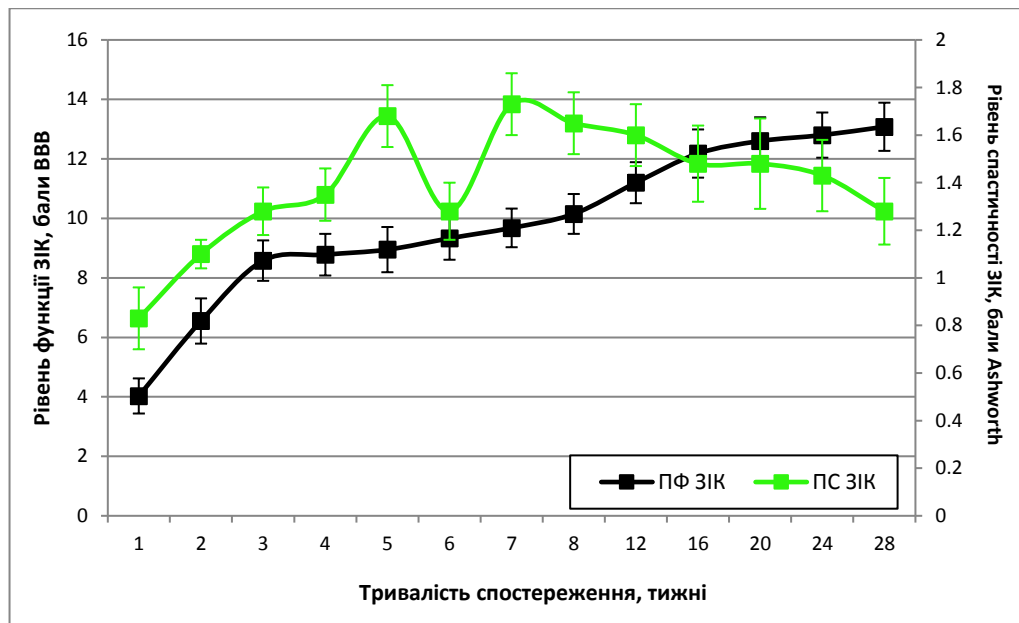
Рисунок 7.22 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{пф}$, $a_{пф}$ (а) та ПС ЗІК, $V_{пс}$, $a_{пс}$ (б) групи "NG+HCK" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

$p=0,026$), групи "NG" — впродовж перших 2-ох тижнів ($p=0,02$; $p=0,006$) спостереження. групи, стосовно групи "ЛПП_{UV}" — не виявляли.

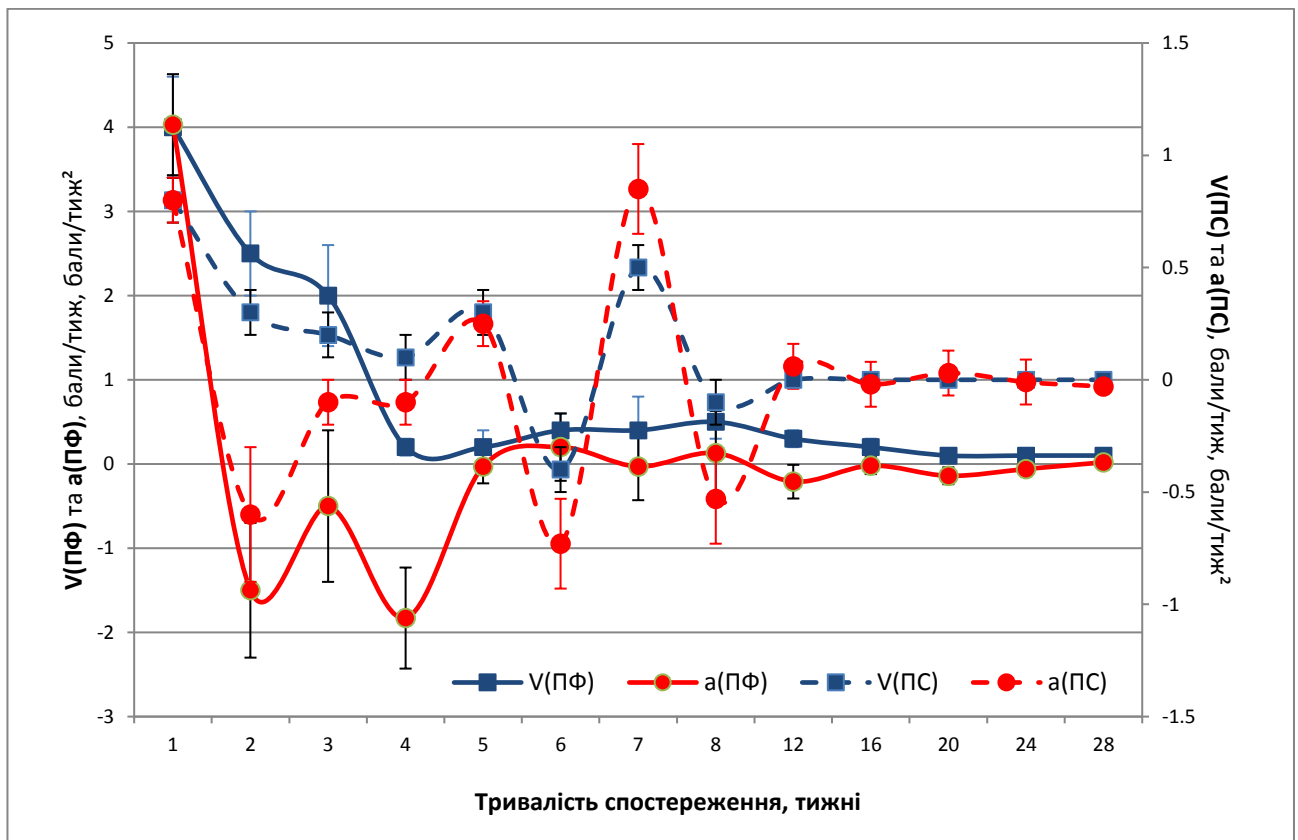
Максимуми $V_{ПС}$ та $a_{ПС}$ групи "NG+НСК" реєстрували на 1, 5-му і 7-му ($V_{ПС}$, $(0,8\pm 0,1)$ — $(0,3\pm 0,1)$ бала/тиж), а також на 1, 3, 5, 7-му та 12-му тижні спостереження ($a_{ПС}$, $(0,9\pm 0,2)$ — $(-0,1\pm 0,1)$ бала/тиж²), мінімуми — на 4, 6-му і 8-му ($V_{ПС}$, $(-0,4\pm 0,1)$ — $(0,1\pm 0,1)$ бала/тиж), а також на 2, 4, 6, 12-му і 24-му тижні спостереження ($a_{ПС}$, $(-0,7\pm 0,2)$ — $(-0,02\pm 0,1)$ бала/тиж²) (рис. 7.22 б, табл. Д.13, Д.46, Д.47). Фазність динаміки обох показників нагадувала виявлену для групи "NG", статистично значущі часові зміни ПС ЗІК у групі реєстрували протягом 3–28-го тижня спостереження (п. 6.1.2, табл. Г.10). Статистично значущу різницю значень $V_{ПС}$ та показника групи "ЛПП" виявляли на 1–2-му ($p<0,001$; $p=0,002$) та 5–7-му тижні ($p=0,014$; $p=0,008$; $p=0,018$), підгрупи "ЛПП_{UV}" — на 3-му ($p=0,017$) та впродовж 5–8-го ($p<0,035$) тижня, групи "CORP_{ALIEN}" — на 1–2-му ($p<0,011$) та 7-му ($p=0,002$) тижні, групи "ТТНЦ" — на 1, 3, 8-му тижні ($p<0,001$; $p=0,042$; $p=0,024$), групи "ТТФМ" — на 3-му та 7-му тижні ($p=0,037$; $p=0,029$), групи "ТТФН" — на 7-му та 8-му тижні ($p=0,021$; $p=0,011$), групи "NG" — на 1-му тижні ($p=0,033$) спостереження.

Порівняльний аналіз динаміки ПФ та ПС ЗІК (рис. 7.23 а), $V_{ПФ}$, та $V_{ПС}$, $a_{ПФ}$ та $a_{ПС}$ (рис. 7.23 б) у групі "NG+НСК" свідчить про вірогідність додатної кореляції між ПФ та ПС ЗІК протягом першого місяця, від'ємної — протягом 7–28-го тижня, додатної кореляції між $V_{ПФ}$ та $V_{ПС}$, $a_{ПФ}$ та $a_{ПС}$ протягом загального періоду спостереження, за виключенням 2-го місяця.

При порівнянні значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини групи на різних термінах спостереження (табл. Д.48) виявлено 1 тварину з помірною від'ємною кореляцією ($r = -0,7$). При порівнянні значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи на кожному з термінів спостереження (табл. Д.49) виявлено сильну (7-ий тиждень, $r = -0,80$) та помірну (3, 8, 20–28-ий тиждень, $r \geq -0,64$) від'ємну кореляцію. При порівнянні середніх по групі значень ПФ та ПС ЗІК впродовж загального терміну спостереження (табл. Д.50) виявлено помірну додатну кореляцію ($r=0,4$ за Спірменом; рис. Д.14), що певною мірою відповідає слабкій



а



б

Рисунок 7.23 а, б — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК (а) та $V_{пф}$, $a_{пф}$, $V_{пс}$, $a_{пс}$ (б) групи "NG+НСК" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

комплементарності динаміки обох показників.

Аналіз динаміки ПС ЗІК і $V_{ПС}$ у порівнянні з відновленням м'язового тону при травмі мозочка ($ПФ_{CER}$, $V_{Пг}$) виявив паралелізм поведінки показників груп "NG+НСК" та "К-1_{CER}" (рис. 7.24, рис. Д.15), що свідчить про вплив матриксу, асоційованого з НСК, на динаміку м'язового тону шляхом потенціювання нейропластичного процесу, відновлення супраспінальних проєкцій на денервовані мотонейрони (п. 7.3.1). Цікавим фактом є наявність у групах "К-1_{CER}", "NG" та "NG+НСК" (та груп "NG+СККМ" і "NG+СКНГ", — пп. 7.3.3, 7.3.4) спільної елементу динаміки м'язового тону — його депресію на 6-му тижні експерименту, що, ймовірно, відображає особливість убіквіторного механізму пластичності нервової системи, реалізованого на тлі двох різних варіантів травми ЦНС.

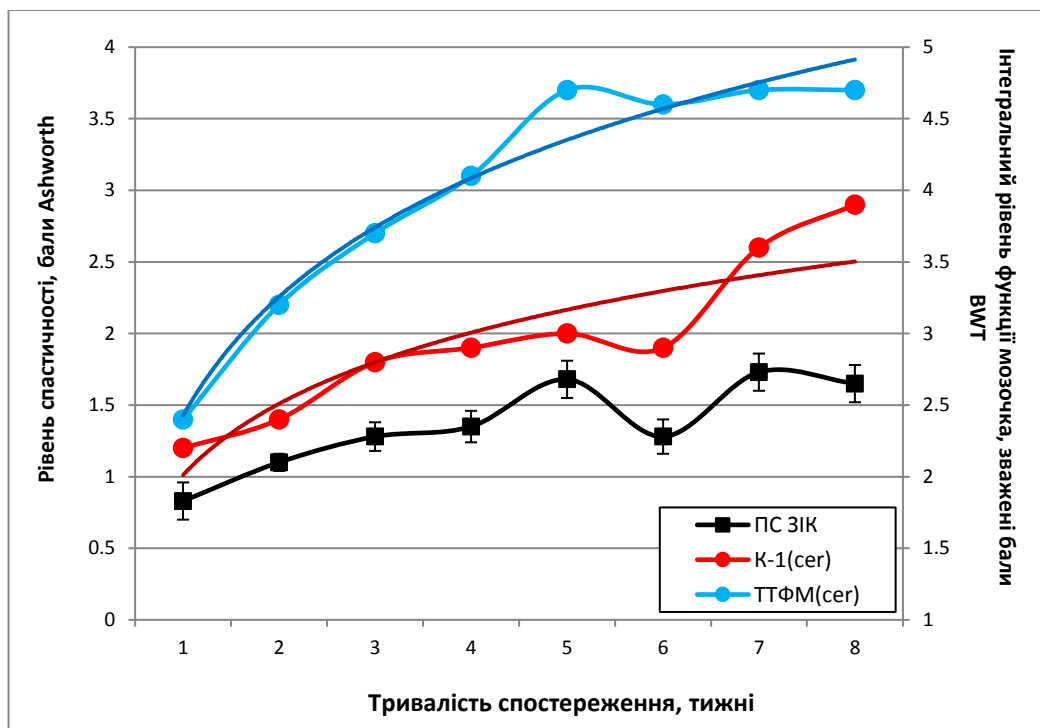
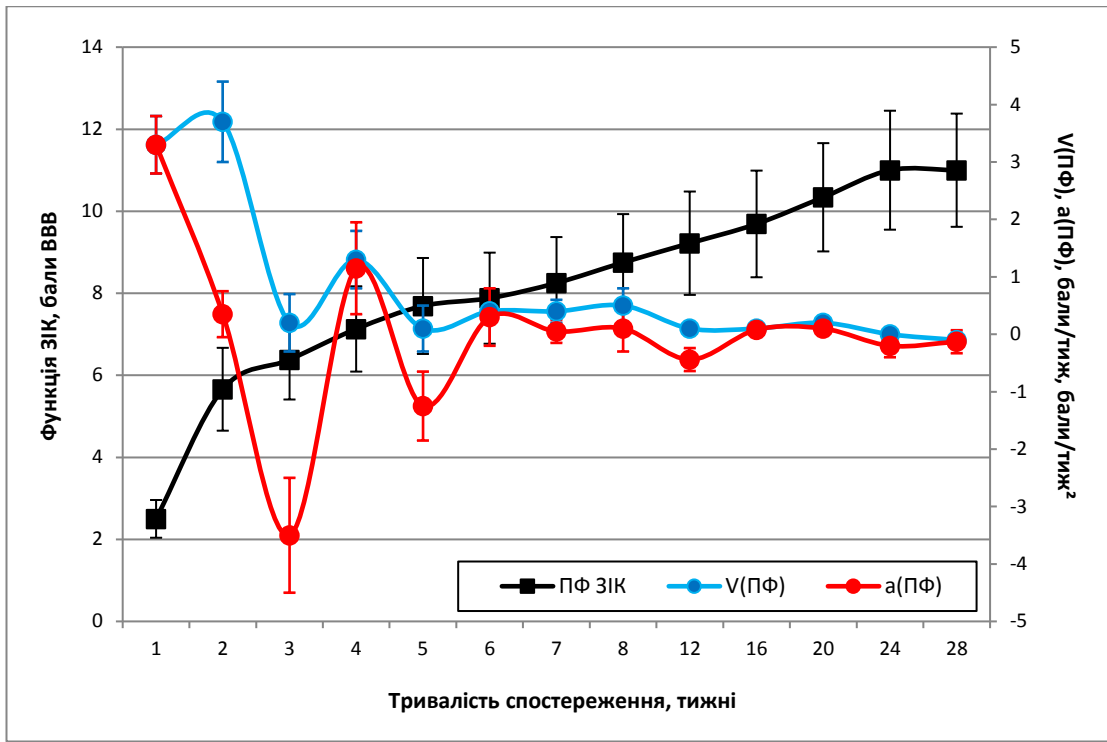


Рисунок 7.24 — Порівняльна динаміка ПС ЗІК групи "NG+НСК" та ПФ_{CER} груп "К-1_{CER}" і "ТТФМ_{CER}", вираженого за 5-бальним принципом; для ПФ_{CER} наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

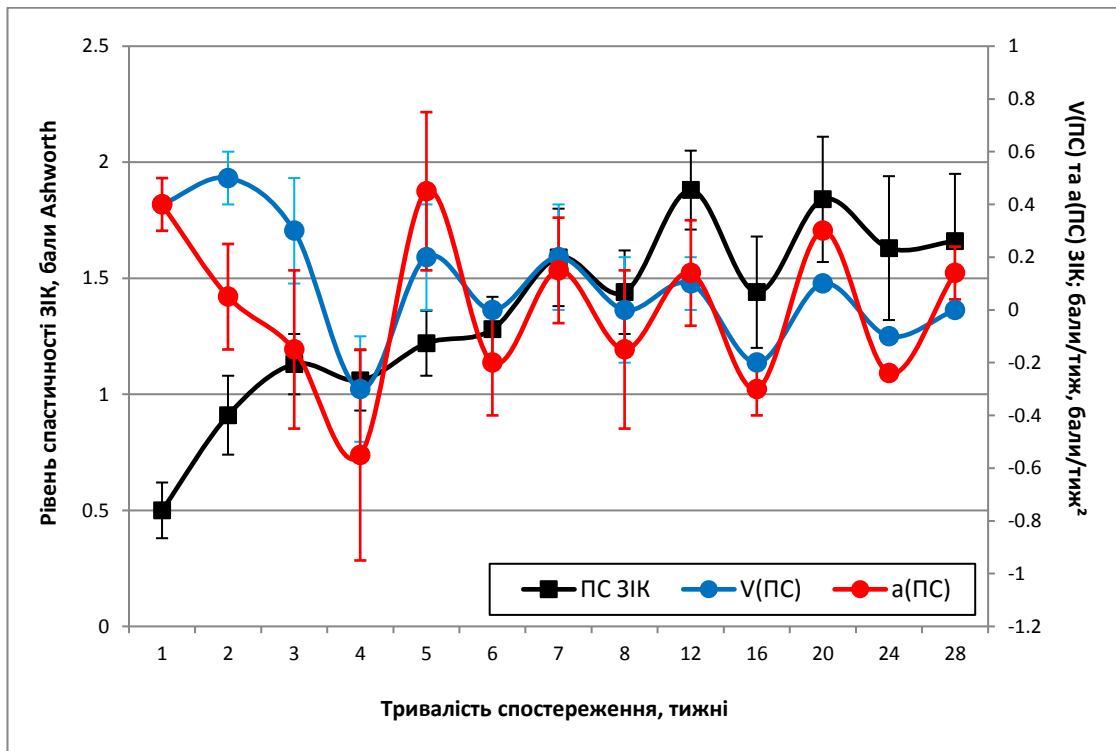
7.3.3. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП та імплантації фрагментів макропористого гідрогеля, асоційованого з СККМ.

Динаміка $V_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПФ}}$ у групі "NG+СККМ" характеризується наявністю максимумів на 2, 4, 6–8-му ($V_{\text{ПФ}}, (3,7 \pm 0,7) - (0,4 \pm 0,1)$ бала/тиж), а також на 1, 4, 6, 8, 16–20-му тижні спостереження ($a_{\text{ПФ}}, (3,3 \pm 0,5) - (0,08 \pm 0,1)$ бала/тиж²), мінімумів — на 3, 5, 12, 28-му ($V_{\text{ПФ}}, (-0,1 \pm 0,1) - (0,1 \pm 0,1)$ бала/тиж), а також на 2, 4, 12–24-му тижні спостереження ($a_{\text{ПФ}}, (-3,5 \pm 1,0) - (-0,05 \pm 0,2)$ бала/тиж²) (рис. 7.25 а, табл. Д.10, Д.51, Д.52). Достовірні часові зміни ПФ ЗІК реєстрували на 2, 4, 5, 8, 16, 20, 24-му та 28-му тижні спостереження (п. 6.2.1, табл. Г.18). Статистично значущу різницю значень $V_{\text{ПФ}}$ та відповідного показника групи "ЛПП" виявляли впродовж 1–3-го тижня ($p < 0,033$), групи "ЛПП_{JUV}" — на 2-му ($p < 0,001$) та 3-му ($p = 0,018$) тижні, групи "CORP_{ALIEN}" — на 2, 3, 12, 20-му тижні ($p < 0,034$), групи "ТТНЦ" — на 2-му ($p < 0,001$) та 3-му ($p = 0,01$) тижні, групи "ТТФМ" — на 2-му ($p < 0,001$) та 3-му ($p = 0,025$) тижні, групи "NG+НСК" — на 2-му тижні ($p = 0,02$) спостереження, стосовно груп "ТТФН" та "NG" — не виявили.

Максимуми $V_{\text{ПС}}$ та $a_{\text{ПС}}$ групи "NG+СККМ" реєстрували на 2, 5, 7, 12, 20-му ($V_{\text{ПС}}, (0,5 \pm 0,1) - (0,1 \pm 0,0)$ бала/тиж), а також на 1, 5, 7, 12, 20, 28-му тижні спостереження ($a_{\text{ПС}}, (0,5 \pm 0,3) - (0,1 \pm 0,2)$ бала/тиж²), мінімуми — на 4, 6, 8, 16, 24-му ($V_{\text{ПС}}, (-0,3 \pm 0,2) - (0,0 \pm 0,2)$ бала/тиж), а також на 4, 6, 8, 16, 24-му тижні спостереження ($a_{\text{ПС}}, (-0,6 \pm 0,4) - (-0,2 \pm 0,3)$ бала/тиж²) (рис. 7.25 б, табл. Д.13, Д.53, Д.54). Фазність динаміки нагадувала виявлену для групи "ТТФН"; статистично значущі часові зміни ПС ЗІК групи реєстрували станом на 2, 7, 8, 12, 16, 20, 24-ий тиждень спостереження (п. 6.2.2, Г.20). Статистично значущу різницю значень $V_{\text{ПС}}$ та відповідного показника групи "ЛПП" виявляли на 1, 2, 16, 20-му тижні ($p < 0,03$), підгрупи "ЛПП_{JUV}" — на 16, 20, 24-му тижні ($p < 0,001$), групи "CORP_{ALIEN}" — на 1, 2, 16, 24-му тижні ($p < 0,041$), групи "ТТНЦ" — на 1-му та впродовж 12–24-го тижня ($p < 0,044$), групи "ТТФМ" — на 1–2-му та впродовж 16–24 тижня ($p < 0,021$), групи "ТТФН" — на 8, 20-му та 24-му тижні ($p < 0,037$), групи "NG" — впродовж 4–5-го місяців ($p < 0,026$), групи "NG+НСК" — на 6-му та 16-му тижні ($p = 0,036$; $p = 0,016$) спостереження.



а



б

Рисунок 7.25 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{пф}$, $a_{пф}$ (а) та ПС ЗІК, $V_{пс}$, $a_{пс}$ (б) групи "NG+СККМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Порівняльний аналіз динаміки ПФ та ПС ЗІК, $V_{\text{ПФ}}$ та $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПС}}$ групи "NG+СККМ" (рис. 7.26, 7.27) свідчить про вірогідність додатної кореляції між ПФ та ПС ЗІК, $V_{\text{ПФ}}$ та $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПС}}$ — протягом усього періоду спостереження, від'ємної — між $V_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПФ}}$, $V_{\text{ПС}}$ та $a_{\text{ПС}}$. При порівнянні значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини на різних термінах спостереження у групі "NG+СККМ" (табл. Д.55) виявлено 1 тварину з сильною ($r=0,94$), 2 — з помірною додатною кореляцією ($r=0,58$; $r=0,69$). При порівнянні значень ПФ та ПС ЗІК різних тварин на кожному з термінів спостереження у групі "NG+СККМ" (табл. Д.56) виявлено сильну (12–28-ий тиждень, $r \leq -0,79$) та помірну (3-ій та 5–7-ий тиждень, $-0,73 \leq r \leq -0,58$) від'ємну кореляцію. При порівнянні середніх по групі значень ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження (табл. Д.50; рис. Д.16) виявлено сильну додатну кореляцію ($r=0,9$ за Спірменом).

Аналіз динаміки ПС ЗІК і $V_{\text{ПС}}$ у порівнянні з відновленням м'язового тонусу при травмі мозочка ($ПФ_{\text{CER}}$, $V_{\text{ПГ}}$) виявив паралелізм поведінки показників груп "NG+СККМ" та "К-1_{CER}" протягом 1–7-го тижня спостереження (рис. 7.28, рис. Д.17), що вказує на можливість реалізації, починаючи з 8-го тижня, інших механізмів антиспастичного впливу на тлі імплантації матриксу, асоційованого з СККМ, відмінних від виявлених для груп "NG" та "NG+НСК" (пн. 3.3.1, 3.3.2).

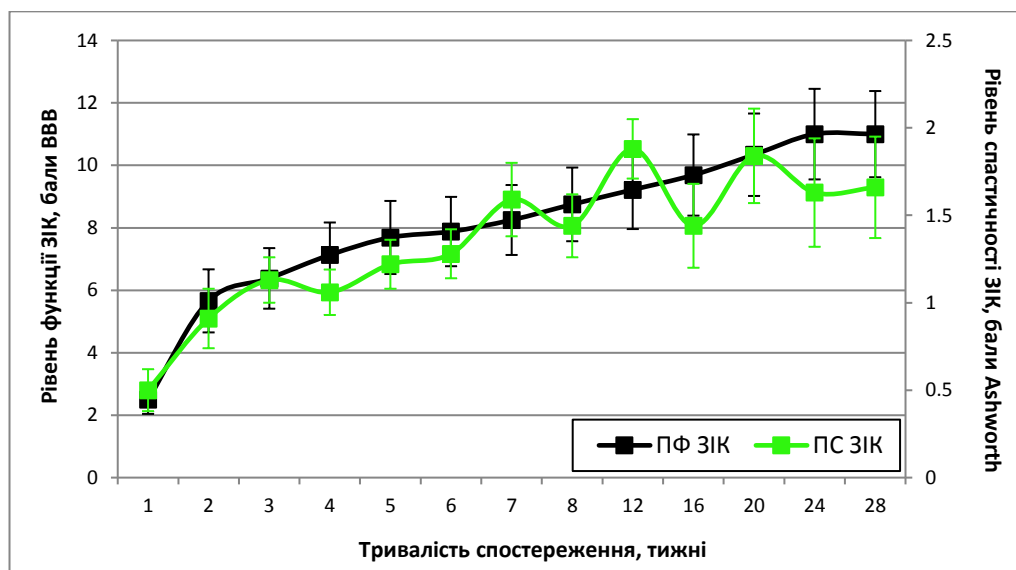


Рисунок 7.26 — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК групи "NG+СККМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

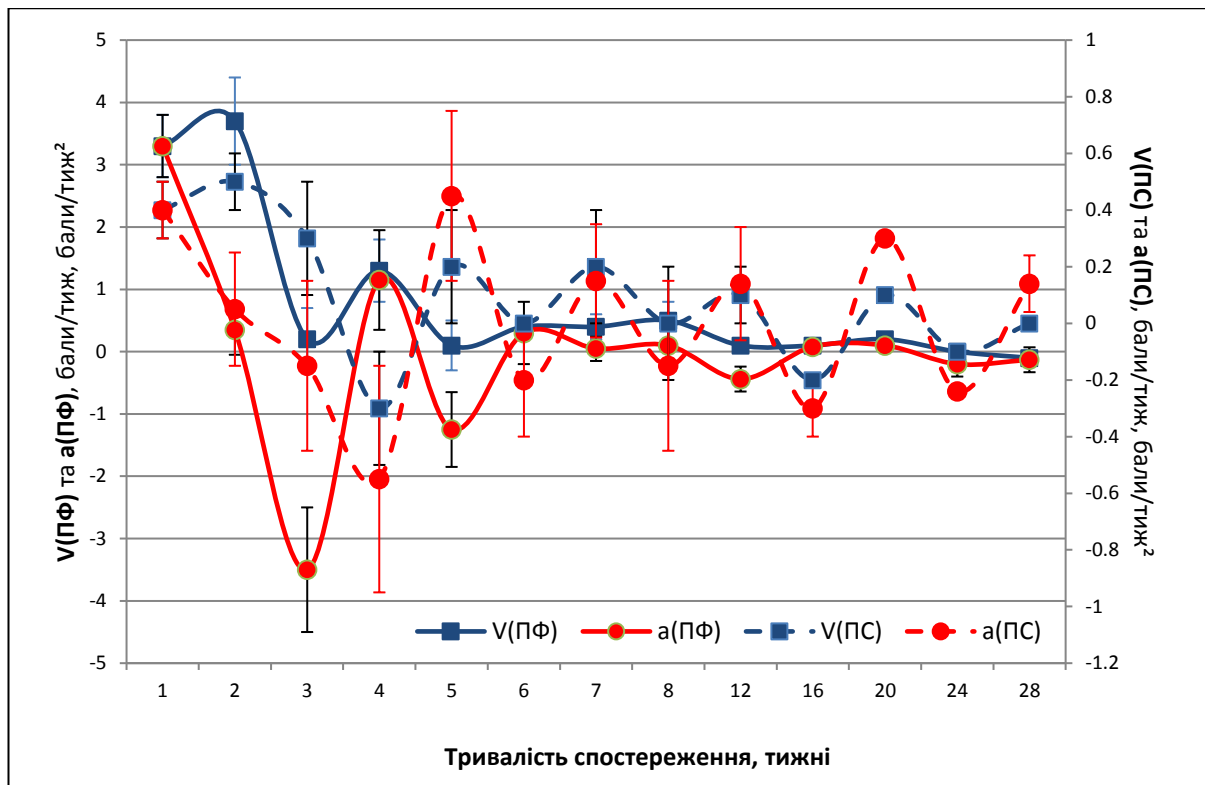


Рисунок 7.27 — Порівняльна динаміка $V_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПФ}}$, $V_{\text{ПС}}$, $a_{\text{ПС}}$ (б) групи "NG+СККМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

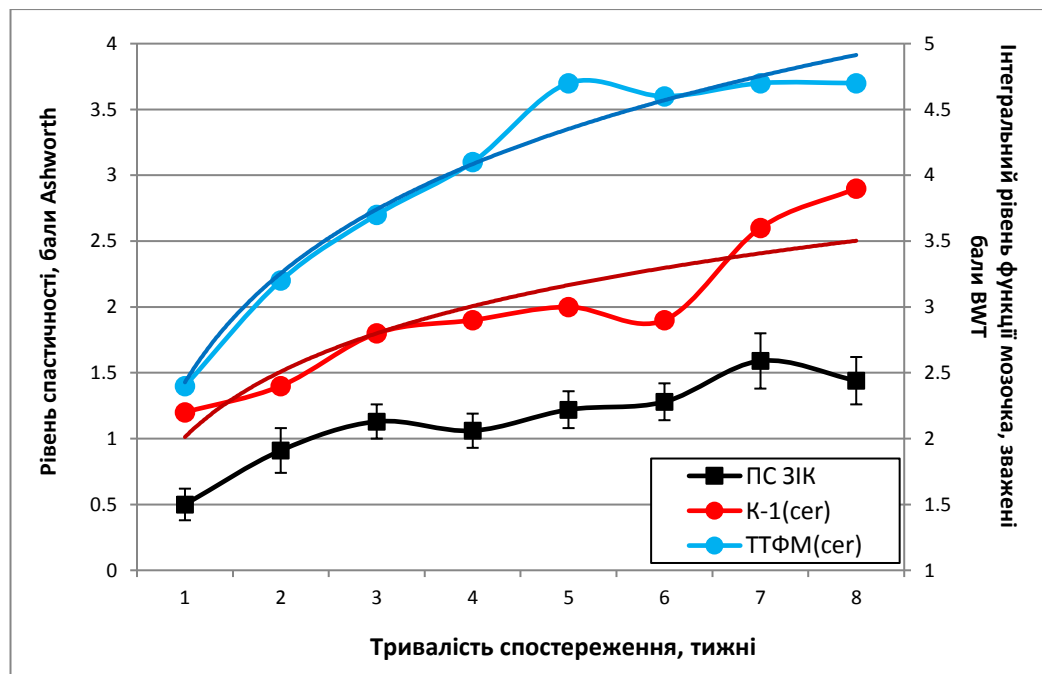
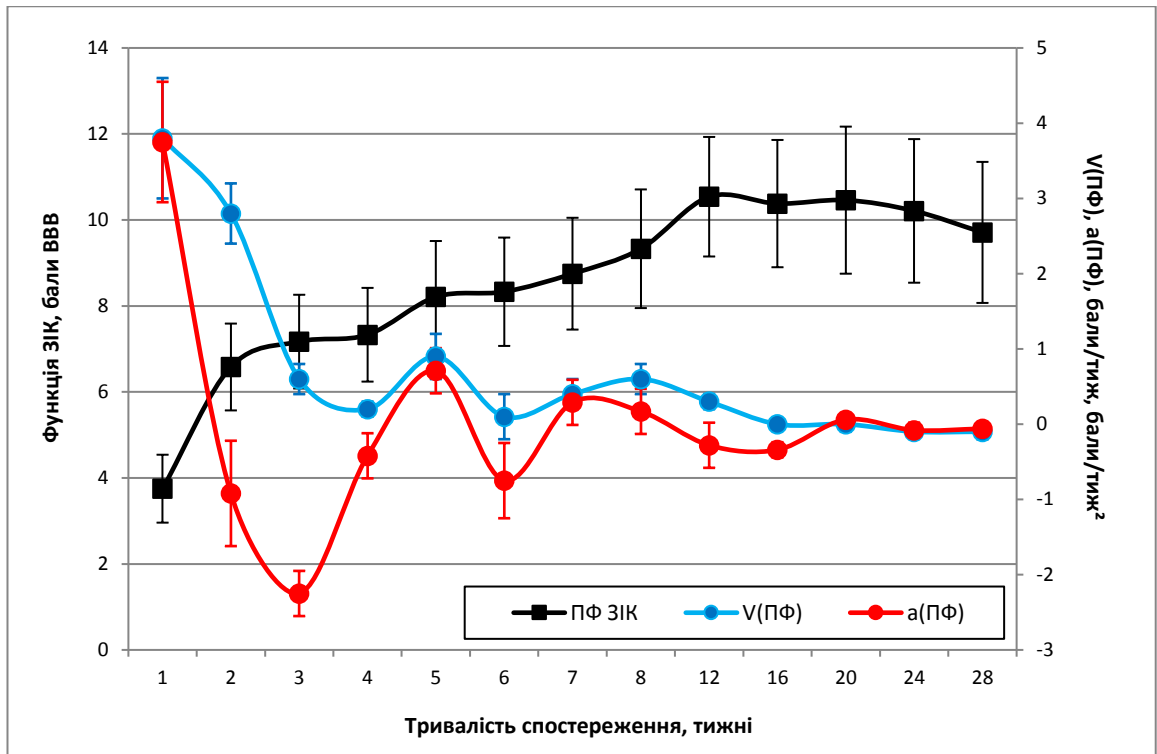


Рисунок 7.28 — Порівняльна динаміка ПС ЗІК групи "NG+СККМ" та ПФ_{CER} груп "K-1_{CER}" і "ТТФМ_{CER}", вираженого за 5-бальним принципом; для ПФ_{CER} наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

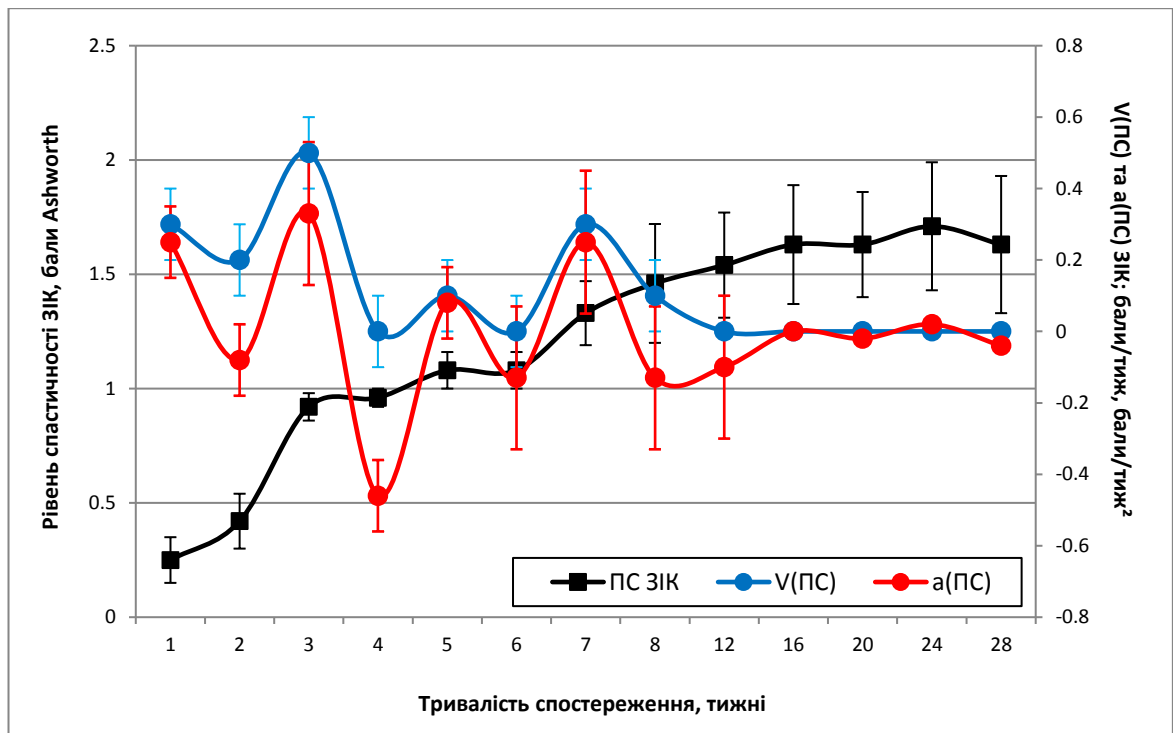
7.3.4. Аналіз даних, отриманих у випадку ЛПП та імплантації фрагментів макропористого гідрогеля, асоційованого з СКНГ.

Динаміка $V_{\text{ПФ}}$ та $a_{\text{ПФ}}$ групи "NG+СКНГ" характеризується наявністю максимумів на 1, 5, 8-му ($V_{\text{ПФ}}, (3,8 \pm 0,8) - (0,6 \pm 0,2)$ бала/тиж), а також на 1, 5, 7, 20-му тижні спостереження ($a_{\text{ПФ}}, (3,8 \pm 0,8) - (0,06 \pm 0,0)$ бала/тиж²), мінімумів — на 4, 6, 28-му ($V_{\text{ПФ}}, (-0,1 \pm 0,1) - (0,6 \pm 0,2)$ бала/тиж), а також на 3, 6, 16-му тижні спостереження ($a_{\text{ПФ}}, (-2,3 \pm 0,3) - (-0,3 \pm 0,1)$ бала/тиж²) (рис. 7.29 а, табл. Д.10, Д.57, Д.58). Статистично значущі часові зміни ПФ ЗІК реєстрували станом на 2, 3, 5, 8, 12, 24-ий та 28-ий тиждень спостереження (п. 6.3.1, табл. Г.22). Достовірну різницю значень $V_{\text{ПФ}}$ та відповідного показника групи "ЛПП" виявляли на 1, 3, 5-му та 16-му тижні ($p < 0,015$), групи "ЛПП_{JUV}" — на 2–3-му та 6-му тижні ($p < 0,046$), групи "CORP_{ALIEN}" — на 1, 3, 16, 20-му тижні ($p < 0,039$), групи "ТТНЦ" — на 3-му тижні ($p < 0,001$), групи "ТТФМ" — на 2, 3, 5, 16-му тижні ($p < 0,029$), групи "ТТФН" — на 1-му ($p = 0,023$) та 20-му тижні ($p = 0,026$), групи "NG" — на 2-му ($p = 0,022$) та 6-му ($p = 0,041$) тижні, групи "NG+НСК" — на 20-му тижні ($p = 0,047$), групи "NG+СККМ" — на 16-му тижні ($p = 0,04$) спостереження.

Максимуми $V_{\text{ПС}}$ та $a_{\text{ПС}}$ групи "NG+СКНГ" реєстрували на 1, 3, 5, 7-му тижні ($V_{\text{ПС}}, (0,5 \pm 0,1) - (0,1 \pm 0,1)$ бала/тиж), а також на 1, 3, 5, 7, 16–24-му тижні спостереження ($a_{\text{ПС}}, (0,3 \pm 0,2) - (0,0 \pm 0,0)$ бала/тиж²), мінімуми — на 1, 4, 6, 12–28-му тижні ($V_{\text{ПС}}, (0,0 \pm 0,0) - (0,3 \pm 0,1)$ бала/тиж), а також на 2, 4, 6, 8-му тижні спостереження ($a_{\text{ПС}}, (-0,5 \pm 0,1) - (-0,1 \pm 0,1)$ бала/тиж²) (рис. 7.29 б, табл. Д.13, Д.59, Д.60). Фазність динаміки обох показників нагадувала виявлену для груп "ТТНЦ" та "NG", статистично значущі часові зміни ПС ЗІК у групі реєстрували станом на 3, 7, 8, 12, 16, 20-ий та 28-ий тиждень спостереження (п. 6.3.2, табл. Г.29). Достовірну різницю значень $V_{\text{ПС}}$ та відповідного показника групи "ЛПП" виявляли на 2–4-му тижні ($p < 0,027$), підгрупи "ЛПП_{JUV}^σ" — на 1, 3–4-му тижні ($p < 0,019$), групи "CORP_{ALIEN}" — на 1, 2, 5-му тижні ($p < 0,014$), групи "ТТФМ" — на 1-му ($p = 0,002$) та 2-му ($p = 0,009$) тижні, групи "ТТФН" — на 3-му тижні



а



б

Рисунок 7.29 а, б — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК, $V_{ПФ}$, $a_{ПФ}$ (а) та ПС ЗІК, $V_{ПС}$, $a_{ПС}$ (б) групи "NG+СКНГ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

($p=0,008$), групи "NG+НСК" — на 1, 4, 6-му ($p<0,042$) тижні, групи "NG+СККМ" — впродовж 16–24-го тижня ($p<0,011$) спостереження, стосовно груп "ТТНЦ" та "NG" — не виявляли.

Порівняльний аналіз динаміки ПФ та ПС ЗІК, $V_{ПФ}$ та $V_{ПС}$, $a_{ПФ}$ та $a_{ПС}$ групи "NG+СКНГ" (рис. 7.30) свідчить про наявність в цілому додатної кореляції між ПФ та ПС ЗІК протягом усього періоду спостереження, додатної кореляції між $V_{ПФ}$ та $V_{ПС}$, $a_{ПФ}$ та $a_{ПС}$ — протягом 5-го тижня, від'ємної — протягом 3-го тижня.

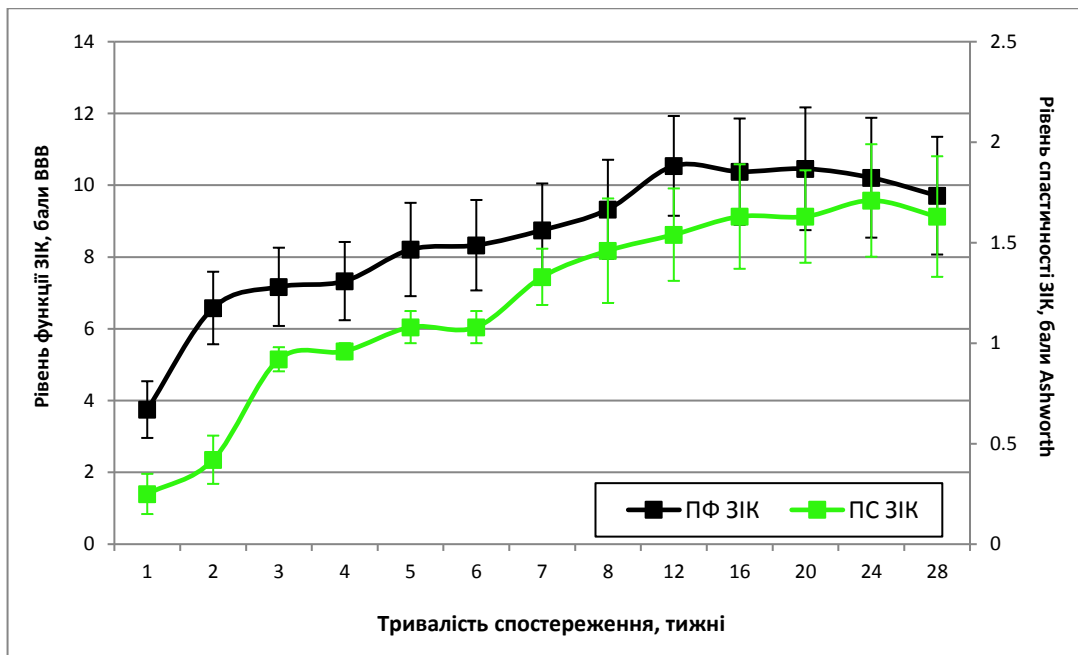
При порівнянні значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини групи на різних термінах спостереження (табл. Д.61) виявлено 2 особини із сильною ($r=0,82$; $r=0,94$) та 4 — з помірною додатною кореляцією ($0,61 \leq r \leq 0,7$).

При порівнянні індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК різних тварин групи на кожному з термінів спостереження (табл. Д.62) виявлено сильну (7, 8, 16, 20-ий тиждень, $r \leq -0,77$; $p<0,05$) та помірну (1, 12, 16, 24, 28-ий тиждень, $-0,71 \leq r \leq -0,59$; $p<0,05$) від'ємну кореляцію.

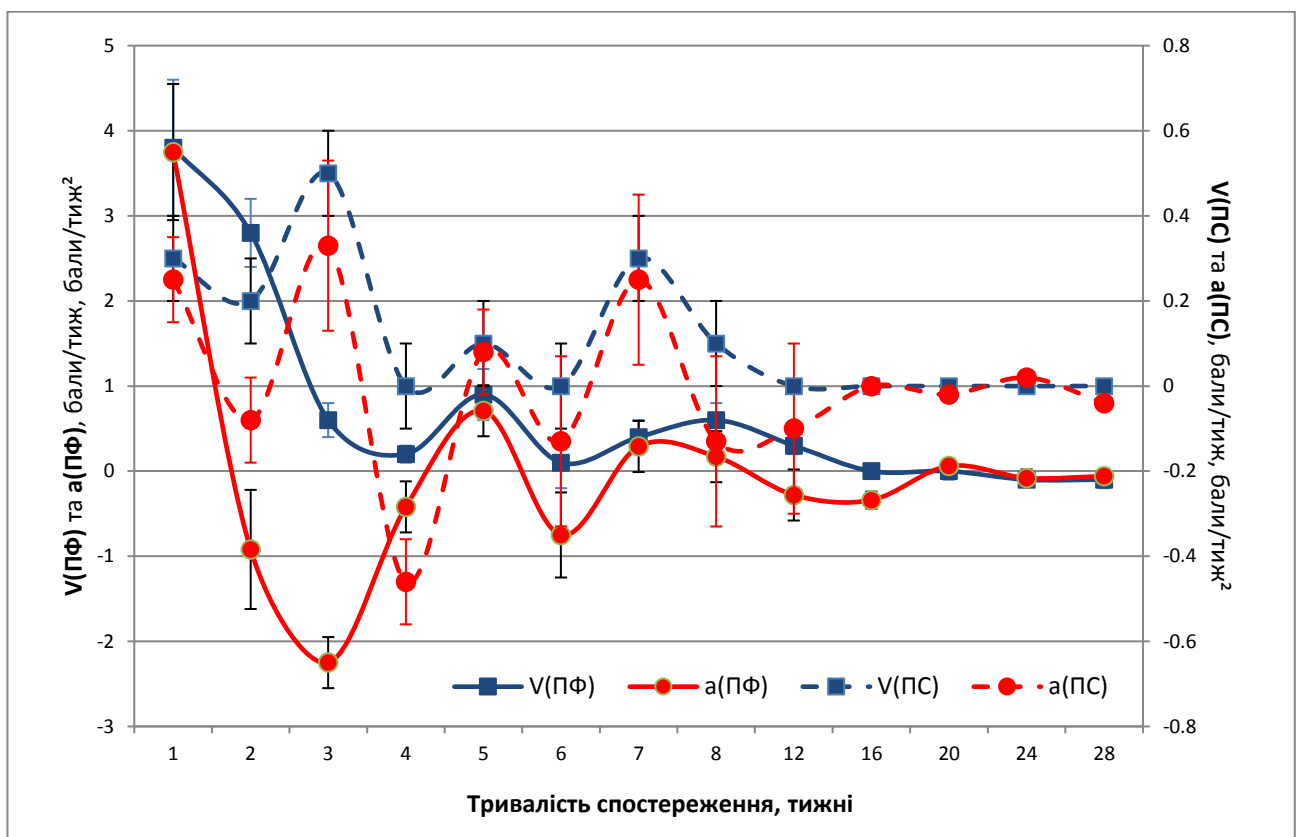
При порівнянні середніх по групі значень ПФ та ПС ЗІК на різних термінах спостереження (табл. Д.50; рис. Д.18) виявлено сильну додатну кореляцію ($r=0,92$; $p<0,01$).

Аналіз динаміки ПС ЗІК і $V_{ПС}$ у порівнянні з відновленням м'язового тонузу при травмі мозочка ($ПФ_{СЕР}$, $V_{ПГ}$) виявив паралелізм поведінки показників груп "NG+СКНГ" та "К-1_{СЕР}" (рис. 7.31, Д.19). ПС ЗІК групи "NG+СКНГ" виявився найменшим серед усіх досліджених груп впродовж перших 2-ох місяців спостереження (протягом 1–2-го — поряд з аналогічним показником групи "ТТНЦ").

Ці дані свідчать про реалізацію в умовах імплантації використаного макропористого гідрогеля, асоційованого з СКНГ, нейропластичного механізму супраспінальної реінервації мотонейронів ЗІК, що призводить до зменшення реєстрованого мимовільного тонузу гомонімних м'язів.



а



б

Рисунок 7.30 а, б — Порівняльна динаміка ПФ та ПС ЗІК (а) та $V_{пф}$, $a_{пф}$, $V_{пс}$, $a_{пс}$ (б) групи "NG+СКНГ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

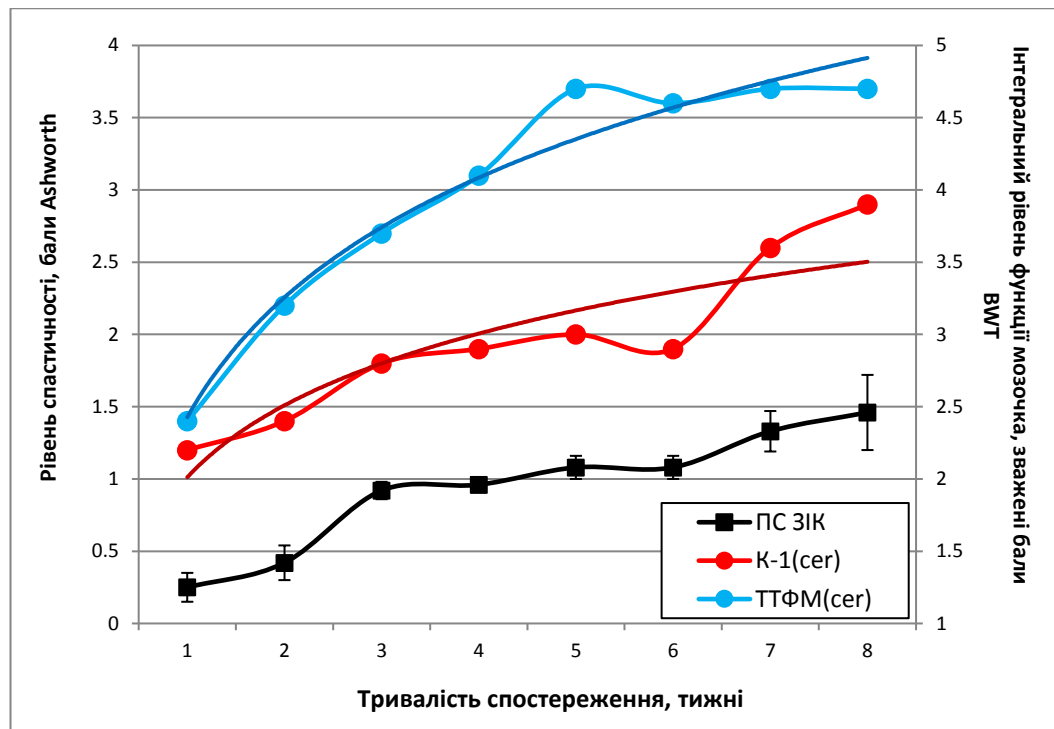


Рисунок 7.31 — Порівняльна динаміка ПФ ЗІК групи "NG+СКНГ" та ПФ_{CER} груп "К-1_{CER}" і "ТТФМ_{CER}", вираженого за 5-бальним принципом; для ПФ_{CER} наведено лінії тренду (логарифмічна апроксимація даних)

Висновки до розділу 7

1. Між ступенем спастичності, вимірним за шкалою Ashworth, та рівнем функції ЗІК, визначеним за шкалою VBT, на використаній моделі спінальної травми не виявлено абсолютної сильної від'ємної кореляції, притаманної випадку травми спинного мозку з тривалою персистенцією стороннього тіла; за умов результативної стимуляції відновлення функції спинного мозку виявлено додатну кореляцію обох показників при аналізі динаміки у часі.
2. Регенераційний процес суттєво видозмінює вид кореляції між ПФ та ПФ ЗІК, ймовірно, шляхом збільшення елементної бази еферентної ланки рухової системи, контрольованої супраспінальними впливами.
3. У динаміці спостереження характерна відсутність кореляції між середніми значеннями ПФ та ПФ ЗІК для групи "ТТФМ", слабка додатна кореляція — для

групи "ЛПП", помірна додатна кореляція — для групи "ТТФН", сильна від'ємна кореляція — для групи "ТТНЦ"; кореляційний аналіз індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК впродовж експерименту та на кожному з термінів спостереження свідчить про переважання від'ємної кореляції між ними.

4. Варіативність ступеню та виду кореляції у межах даного дослідження свідчить про суттєві відмінності у результативності регенераційного охоплення супраспінальними впливами популяції мотонейронів ЗІК, їхнього виживання впродовж експерименту за різних видів нейротрансплантації.

5. В умовах низьких, однак відмінних від нуля значень ПФ ЗІК (2–5 балів *BBB*) диференціація довільного (*залежного від супраспінальних впливів*) та мимовільного (*спастичного*) компонентів тонусу паретичних м'язів під час дослідження за Ashworth утруднена.

6. Для стану легкої ХСМТ характерні прояви спінальної дизрефлексії у вигляді надмірної амплітуди рухових відповідей, дизметрії, що не обліковуються традиційною шкалою Ashworth.

7. У групах "NG", "NG+НСК", "NG+СККМ", "NG+СКНГ" за від'ємної кореляції індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК у межах кожного з термінів спостереження, наявна сильна додатна кореляція значень обох показників, усереднених по групах, впродовж загального періоду спостереження, що, найбільш ймовірно, пов'язано з суттєвою, проте неповною супраспінальною реінервацією мотонейронів ЗІК, залежною від стимульованого трансплантатом нейропластичного процесу.

ПІДСУМКИ

Травма спинного мозку залишається однією з найтяжчих проблем сучасної біомедицини, її вирішення залежатиме не лише від прогресу технологій відновного лікування, а й від успішності корекції супутніх розладів — спастичності, хронічного больового синдрому, вегетативної дисфункції. Обидва перспективні підходи — біотичний (*тканинна нейроінженерія*) та біонічний (*протезування втрачених функцій рухової системи*), спрямовані на вирішення ключового питання — відновлення рухової функції [517], опосередковано торкаються супутніх розладів при спінальній травмі. Про це свідчить спектр сучасних методів нейрореабілітаційного лікування спастичності, а також патофізіологічні точки перетину механізмів спастичності, больового синдрому чи синдрому вегетативної дисфункції та механізмів впливу засобів тканинної нейроінженерії.

Однією з ключових проблем експериментальної нейрохірургії залишається створення якісних, етично прийнятних моделей патологічних станів, без існування яких вивчення вказаних питань неможливе. Дослідницький апарат сучасної медичної науки включає два інструменти: *а)* інтегральне, або цілісне моделювання — максимально точне відтворення патології на експериментальних організмах; *б)* преферентне, або виокремлююче моделювання — відтворення певних важливих патофізіологічних складових патології, для їх ефективного вивчення з метою подальшого нівелювання. **Перший** варіант важливий для вивчення ефективності нових засобів лікування патології на преклінічному етапі. **Другий** — важливий з патофізіологічної точки зору: одночасне відтворення усіх елементів патогенезу захворювання у межах однієї моделі унеможлиблює задовільне їх дослідження, оцінку патофізіологічної ваги. На нашу думку, якість експериментальної моделі — відносний показник і визначається рівнем та повнотою поєднання вказаних двох методичних підходів.

Дане дослідження присвячене вирішенню низки питань, передусім патогенезу та відновного лікування ХСМТ у контексті розвитку посттравматичної спастичності.

У якості моделі ХСМТ нами використано оптимізовану модель спінальної травми — лівобічний перетин половини поперечника спинного мозку щура у нижньогрудному відділі [440, 441]; оптимізація полягала у вдосконаленні протоколу виконання доступу до порожнини каналу хребта, звуження звичної ламінектомії, збереження суглобових відростків, а також у використанні додаткових маніпуляцій для забезпечення повноти перетину білої речовини спинного мозку. Використана модель, на відміну від інших апробованих моделей [518, 519] забезпечує одночасне відтворення легкої, середньої тяжкості та тяжкої спінальної травми (*кореляти, відповідно, – дефіцит функції ЗКК, а також ЗІК у тварин з кращими та гіршими показниками відновлення*), а також супутні неврологічні розлади — посттравматичну спастичність та хронічний больовий синдром. У порівнянні з досвідом інших дослідницьких груп (*n. 3.1.4*) модель дозволяє відтворити дефіцит ЗІК, характерний для обох кінцівок при повному перетині спинного мозку. Так, станом на 11-ий тиждень спостереження ПФ ЗІК складав у дорослих тварин ("*ЛПП_Σ*") ($3,2 \pm 0,6$) бала ВВВ, у молодих ("*ЛПП_{UV}*") — ($5,3 \pm 0,8$) бала ($p < 0,05$; *n. 3.1.3*), що свідчить про повноту перетину усіх груп низхідних волокон лівої частини спинного мозку. Летальність у дорослих тварин на етапі втручання та у гострому періоді травми складала ~25 %, у віддаленому — ~15 %, з них ~5 % — тварини з помилковим двобічним ураженням. За нашими даними, при повному двобічному перетині летальність протягом 10 діб за аналогічних умов утримання складає 100 %.

Динаміка ПФ ЗІК у тварин з відтвореною моделлю ЛПП ("*ЛПП*", "*ЛПП_Σ*") загалом двофазна, превалююча частка регенераційного приросту ПФ ЗІК припадає на перші 3 місяці післятравматичного періоду. Протягом 1–2-го місяця послідовно виявляли достовірне збільшення та недостовірний регрес ("*ЛПП*") або стабілізацію ("*ЛПП_Σ*") ПФ ЗІК, протягом 3–4-го місяця — повторне збільшення і

стабілізацію до кінця експерименту¹. Для динаміки ПФ ЗІК у молодих тварин ("ЛПП_{JUV}") характерний значний приріст протягом першого тижня (до $(4,0 \pm 0,6)$ бала ВВВ), подальший значущий ($p < 0,05$) приріст протягом 2–3-го тижня, регрес протягом 4–7-го тижня, повторне суттєве збільшення протягом 8-го тижня. Значущу різницю ($p < 0,05$) між середніми значеннями ПФ ЗІК групи "ЛПП_{JUV}" та груп "ЛПП" та "ЛПП_Σ" виявляли протягом 1–3-го та 8–11-го тижня спостереження.

У молодих тварин спастичність у паретичній кінцівці (ЗІК) протягом 2–16-го тижня виявляли на рівні $(2,2-2,5)$ балів за Ashworth, наприкінці експерименту (28-й тиждень) — на рівні $(1,4 \pm 0,2)$ бала; у зрілих тварин — протягом 9–26-го тижня, на рівні $(2,3-2,6)$ балів. Співвідношення амплітуд Н- та М-хвиль (Н/М-індекс) наприкінці експерименту для литкового м'яза ЗІК та ЗКК молодих тварин склало, відповідно, $(52,4 \pm 7,3)$ % та $(39,7 \pm 4,6)$ %, для м'яза ЗІК та ЗКК дорослих тварин — $(74,1 \pm 12,9)$ % та $(85,1 \pm 18,9)$ %. Для задніх кінцівок інтактних тварин показник складав $(34,1 \pm 3,2)$ %, достовірно поступався значенню ЗІК молодих тварин, ЗІК та ЗКК зрілих тварин. Отже, електрофізіологічні зміни збудливості сегментарних мереж спинного мозку (корелят синдрому спастичності) поширені білатерально, більш виразно — у тварин дорослого віку.

Екстероцептивна чутливість у ділянці ЗІК достовірно знижена щонайменше до 6-го тижня спостереження, тяжкий больовий синдром з явищами гомонімної аутофагії виявляли у ~ 15 % тварин, частіше — дорослого віку.

Персистенція у каналі хребта біосумісного стороннього тіла з тривалою компресією спинного мозку суттєво погіршує перебіг регенераційного процесу: протягом перших двох місяців ПФ ЗІК у тварин "CORP_{ALIEN}" найнижчий серед усіх експериментальних груп на усіх термінах спостереження ($(1,3 \pm 0,9)$ бала ВВВ); протягом 3-4-го місяця — достовірно збільшувався до $(2,4 \pm 1,0)$ бала ВВВ (26-й тиждень) [520, 521]. Механічна дія стороннього тіла на спинний мозок потенціює формування синдрому спастичності, не впливає або обмежує розвиток

¹ Різниця значень ПФ ЗІК основної ("ЛПП") та референтної ("ЛПП_Σ") експериментальних груп не виходила за межі статистичної похибки.

тяжкого хронічного больового синдрому. Протягом 1-го місяця спостерігали збільшення ПС ЗІК до $(2,7 \pm 0,15)$ бала Ashworth, протягом 4–5-го тижня — різке збільшення до абсолютного максимуму ($(3,6 \pm 0,2)$ бала Ashworth), протягом 5–8-го тижнів — достовірну стабілізацію, з 8-го тижня — зниження до рівня першого місяця (*26-ий тиждень спостереження*) [522]. Збільшення рухової активності та зменшення рівня спастичності ЗІК протягом 3–7-го місяців спостереження, найбільш ймовірно, відображає зменшення компресії спинного мозку внаслідок видовження стороннього тіла та редукції його об'єму. Станом на 26-ий тиждень білатеральні зміни електричної активності еферентної ланки рухової системи не корелювали з фактом наявності стороннього тіла у зоні травми. На відміну від фрагментів хімічно ідентичного макропористого гелю, стороннє тіло на цьому терміні спостереження — не інтегроване у тканину спинного мозку, оточене щільною фіброзною капсулою, практично не інфільтроване тканинним компонентом [520, 521].

Однією з найменш вивчених особливостей синдрому спастичності при травмі спинного мозку є його епідеміологічний та клінічний паралелізм з іншими продуктивними ускладненнями ХСМТ, передусім — хронічним больовим синдромом (*n. 1.4.7*). Враховуючи роль сенситизації спинномозково–таламічних та інших інтернейронів драглистої речовини, ноцицепторів спинномозкових вузлів у формуванні хронічного болю [51, *с. 492–497, 511, 514–519*], вивчення їх електрофізіологічних властивостей на тлі спастичності, за відсутності тяжкого больового синдрому, є значною мірою актуальним. Отримані нами дані (*n. 4.1*) свідчать, що на тлі ізольованої спастичності та зменшення механічної чутливості ЗІК мережева електрична активність у задньому розі зазнає суттєвих змін, що виявляється збільшенням стимулюючого впливу на адаптивні (*збуджувальні*) інтернейрони драглистої речовини за одночасного помірною зменшення такого впливу на тонічні (*гальмівні*) інтернейрони [523]. Гальмівні впливи за цих експериментальних умов суттєво зменшуються стосовно адаптивних нейронів, змінюються стосовно тонічних нейронів [523]. Ознаки зменшення активності

виявлено стосовно дрібних нейронів гомонічних спинномозкових вузлів (*ноцицептивний функціональний фенотип*), що свідчить про відсутність у залучених до експерименту тварин тяжкого больового синдрому периферичного генезу, а також обґрунтовує припущення стосовно дефіциту певних видів аферентної стимуляції спинного мозку¹ при синдромі спастичності. Останній висновок добре узгоджується з даними щодо позитивного впливу на перебіг синдрому спастичності аферентної стимуляції спинного мозку засобами фізичної реабілітації (*п. 1.6.2*). Враховуючи існуючі епідеміологічні та патофізіологічні дані (*п. 1.4.7*), отримані результати аргументують гіпотезу щодо спільного патофізіологічного компонента трьох основних нейрогенних ускладнень ХСМТ (*посттравматичної спастичності, хронічного больового синдрому та синдрому вегетативної дисфункції*) — перманентного стимулюючого впливу на мотонейрони та вегетативні нейрони бічних рогів збуджувальних інтернейронів поверхневих пластин заднього рогу.

Іншим важливим питанням патофізіології синдрому спастичності при ХСМТ є можливість ендogenous синтезу серотоніну, норадреналіну та дофаміну — ймовірних учасників механізму формування аномальної збудливості мотонейронів (*п. 1.4*) — у тканині спинного мозку нижче рівня травми (*п. 1.4.4*).

Згідно з отриманими нами даними (*п. 4.1.7*), у тканині інтактного спинного мозку наявна низька експресія мРНК триптофан-гідроксилази 2 та дофамін- β -гідроксилази; ЛПП призводить до зменшення експресії мРНК триптофан-гідроксилази 2 іпсилатерально, везикулярного переносника моноамінів у пресинаптичних терміналях Slc18a2² контрлатерально. Латералізація змін експресії вказаних факторів помірна, свідчить про залучення до патологічного процесу нейрональних мереж збереженої частини спинного мозку.

Незважаючи на ймовірну роль субодиниці AMPA-рецепторів глутамату GluR2 (*Gria2*) у змінах збудливості інтернейронів драглистої речовини на тлі

¹ Існують дані щодо вірогідності гальмовного фенотипу значної частки чутливих нейронів спинномозкових вузлів [480].

² Переносить дофамін, норадреналін, серотонін та гістамін з цитозоля пресинаптичної терміналі у синаптичні везикули.

синдрому посттравматичної спастичності, статистично значущі зміни експресії мРНК цієї субодиниці на моделі ЛПП у цільній тканині спиноного мозку нижче рівня травми виявити не вдалося. Попри це, при ЛПП спостерігали двобічне зменшення концентрації мРНК іншої субодиниці AMPA-рецептора — Gria3.

Тканинна нейротрансплантація суттєво впливає як на перебіг відновного процесу, так і на динаміку синдрому спастичності [524, 525].

ТТНЦ деформує динаміку відновлення рухової функції: у ранньому періоді травми забезпечує достовірну перевагу ПФ ЗІК стосовно контрольної групи ("ЛПП") з максимумом на 3-му тижні ($(3,7 \pm 0,5)$ бала ВВВ) з подальшим поступовим зменшенням до $(2,4 \pm 0,6)$ бала ВВВ (26-ий тиждень).

ТТФМ перетворює динаміку рухової функції ЗІК у константну, для якої характерні недостовірні коливання ПФ ЗІК у межах 3–3,6 балів ВВВ з максимумом на 1, 6, 7-му ($(3,6 \pm 0,8)$ бала ВВВ) та мінімумом на 3-му ($(3,0 \pm 0,9)$ бала ВВВ) тижні спостереження.

ТТФН чинить слабкий позитивний вплив на перебіг спінальної травми, обмежений 1–3-ім тижнем, помірно прискорюючи відновлення рухової функції ЗІК; у довгостроковій перспективі ТТФН не впливає ані на результативність відновного процесу (ПФ ЗІК на 26-му тижні — $(3,1 \pm 1,2)$ бала ВВВ), ані на періодизацію його динаміки.

Загалом, при порівнянні з групою "ЛПП" достовірний позитивний ефект відмічали протягом перших 5-ти тижнів ("ТТНЦ"), 1–2-го та 6–7-го тижня ("ТТФМ"), а також станом на кінець 8-го тижня ("ТТФН"). При порівнянні з групою "ЛПП_Σ" достовірний позитивний ефект обмежувався першими 3-ма тижнями ("ТТНЦ") чи першим тижнем ("ТТФМ") відновного періоду.

Достовірної різниці між рівнем ПФ ЗІК у групах "ТТНЦ", "ТТФМ" та "ТТФН" на жодному з термінів спостереження не виявлено. Попри це, відмінності ПФ ЗІК зазначених груп у порівнянні з контрольними ("ЛПП", "ЛПП_Σ"), а також оцінка значущості змін ПФ ЗІК у кожній груп впродовж загального періоду спостереження свідчить про суттєві відмінності перебігу

регенеративного процесу за різних апробованих варіантів тканинної нейротрансплантації.

ТТНЦ станом на 14-ту добу статистично значущо зменшує вираженість синдрому спастичності на рівні дистальніше розташованих від місця ЛПП сегментів спинного мозку (*надп'ятково-гомільковий суглоб ЗІК*), стимулює розвиток спінальної дизрефлексії та спастичності у прилеглих каудальних сегментах спинного мозку (*кульшовий та колінний суглоб ЗІК*).

ТТФМ нормалізує розподіл значень ПС ЗІК впродовж періоду спостереження, супроводжується раннім (*протягом першого тижня*) дебютом синдрому спастичності, достовірно збільшує значення ПС ЗІК на перших трьох тижнях травматичного процесу у порівнянні з групою "ЛПП".

Вплив ТТФН на динаміку синдрому спастичності характеризується достовірним потенціюванням протягом перших 2-ох тижнів та стабілізацією на рівні $(1,9 \pm 0,3)$ бала Ashworth.

Станом на 26-ий тиждень експерименту ПС ЗІК у групах "ТТНЦ", "ТТФМ" та "ТТФН" не значущо відрізнявся від показника групи "ЛПП", складав, відповідно, — $(2,2 \pm 0,2)$, $(2,1 \pm 0,3)$ та $(1,8 \pm 0,3)$ бала Ashworth.

У 59 % тварин групи "ТТНЦ" відмічали ранній дебют спастичності зі згинально-привідною установкою у кульшовому, меншою мірою — колінному суглобі на тлі в'ялого парезу на рівні надп'ятково-гомількового суглобу; аналогічну спастичну установку відмічали у 40 % тварин групи "ТТФМ" (*протягом 2-го місяця*) та 25 % тварин групи "ТТФН" (*протягом перших тижнів*).

Ознаки важкого больового синдрому у віддалені терміни спостереження виявляли у 27 % тварин групи "ТТНЦ", у однієї тварини (6 %) групи "ТТФМ", не виявляли у тварин групи "ТТФН". У групі "ТТНЦ" усі випадки важкого больового синдрому виявлено у тварин, які протягом перших 2-ох місяців експерименту демонстрували явища в'ялого парезу дистальних відділів ЗІК (9 особин з 20; 45 %), що достовірно відрізняється від поширеності цього синдрому у іншій підгрупі групи "ТТНЦ", групах "ТТФМ" та "ТТФН".

Інтерпретація двох найважливіших особливостей динаміки ПФ ЗІК, характерних для усіх трьох апробованих варіантів нейротрансплантації — перевага значень ПФ ЗІК протягом перших тижнів над контрольними та відсутність прогресивної динаміки у подальшому періоді спостереження — можлива із залученням сучасних експериментальних даних.

Тимчасовий характер ефекту ТТНЦ, ТТФМ та ТТФН свідчить, передусім, про вплив на ті структурні елементи спинного мозку, можливість існування та функціонування яких в умовах травми визначається наявністю факторної чи метаболічної підтримки; утворення нових елементів (*наприклад, нових магістральних нервових волокон*) — малоімовірне, оскільки є тривалішим (*не менше 2–4-х тижнів* [51, с. 735–737]). На нашу думку, найбільш ймовірним об'єктом короточасного позитивного впливу використаних тканинних трансплантатів є нейрональні мережі та транзитні волокна перифокальної зони — ділянки, що у гострому та ранньому періоді травми (*передусім, протягом 1-го тижня після травми*) перебуває у стані васкуляторної та метаболічної катастрофи, зазнає вторинного альтераційного впливу, демієлінізації і тому критично залежить від перфузійного, антиапоптотичного та ремієлінізуючого супроводу. Оскільки дефіцит функції ЗІК при відтвореному варіанті спінальної травми обумовлюється перетином супраспінальних та довгих пропріоспінальних низхідних волокон, визначальним чинником впливу на ренераційний процес є гліогенна (*олігодендрогліальна, передусім*) спроможність трансплантату, а також захисний антиапоптотичний вплив на мотонейрони верхніх поперекових сегментів та пропріоспінальні нейрони, за участю яких можуть налагоджуватися альтернативні, полісинаптичні шляхи передачі збудження. Розглянемо найбільш реалістичні, на наш погляд, варіанти такого впливу на перифокальну зону, виходячи з аналізу наступних можливих ефектів трансплантатів: ангіогенного; прямого нейротропного; імуногенного та прозапального; медіаторного.

Ангіогенні ефекти.

1) Ангіогенез у перифокальній зоні — складний стадійний процес, кожна із фаз якого залежить від специфічного факторного та клітинного супроводу.

Активний спраутинг уцілілих мікросудин перифокальної зони реєструють, починаючи з 3–4-ї доби, до кінця 1-го тижня спінальної травми; станом на 7-му добу відмічають, за деякими даними, 5-кратне збільшення густини мікросудин [53]. Нові судини ростуть через зону травми в основному вздовж спинного мозку [526], не демонструють морфологічних ознак звичної функціональної асоціації з оточуючими клітинами нервової тканини та перицитами, стосовно трансмуральних та перфузійних властивостей залишаються неповноцінними, вірогідно, надмірно проникними, що обумовлює їх участь у розгортанні реакцій вторинної альтерації за участю клітин периферійної крові, обумовлює їх ранню деконструкцію [53].

2) Новоутворені судини перифокальної зони, що вціліли після ранньої деконструкції, дозрівають протягом 2-го місяця травми (*формується базальна мембрана, налагоджується бар'єрна функція* [53]), однак, значна їх кількість, вірогідно, все ж володіє аномальною проникністю щодо антитіл (*на моделі фокальної церебральної ішемії* [489]) і, очевидно, інших елементів імунної системи. Часткова деконструкція судин цієї категорії протягом 2–3-го місяців (*модель фокальної церебральної ішемії*) супроводжується аутоімунним та вторинним ішемічним ураженням перифокальної зони [489]. Відтермінована деструкція мозкової тканини, ймовірно, судинного генезу ідентифікована у випадку ТТФН та ТТНЦ на моделі травми мозочка [104, с. 141–143, 173].

3) Отже, стимуляція ангиогенезу у найгострішому та ранньому періоді травми може мати не лише позитивний ефект у вигляді швидкого відновлення перфузії у перифокальній зоні та метаболічної підтримки її елементів, а й спричиняти реперфузійне ураження [36, 355, 357], вторинну альтерацію тканини перифокальної зони у гострому, ранньому та проміжному періодах травми, що нівелює позитивні надбання відновного процесу і є фактором стабілізації ПФ ЗІК. Останній момент має також стосовно спінальної травми і позитивний бік — утилізацію репілентів аксонального росту¹ із зони ураження.

¹ фактори мієліну центрального походження Nogo (*reticulon-4*), MAG (*myelin-associated glycoprotein*) та OMgp (*oligodendrocyte-myelin glycoprotein*) є потужними факторами репіленції аксональних конусів росту.

4) Слід також враховувати, що біла речовина характеризується меншим споживанням кисню, глюкози та перфузії крові, ніж сіра речовина мозку [42, с. 65], тобто є менш вразливою до змін локального кровоплину, менш залежною від позитивних (*метаботропних*) та негативних наслідків реперфузії. Отже швидкий функціонально позитивний метаботропний ефект джерела проангіогенних факторів (*ТТФН та ТТНЦ — п. 1.5.2*) у випадку травми спинного мозку повинен супроводжуватися помірнішим функціональним ефектом.

5) Найбільш вагомим ангіогенним фактором є VEGF, особливо VEGF-A [527]. У зрілому віці в організмі миші VEGF найбільш інтенсивно експресується тканиною легень, жировою клітковиною, помірніше — тканиною нирки, ще менш інтенсивно — у м'язах та серці, найменш інтенсивно — тканиною мозку, ока та тонкого кишечника [527, 528]. На останніх стадіях нефрогенезу VEGF регулює формування клубочків; у миші цей період охоплює останні доби внутрішньоутробного і перші два тижні постнатального життя [349]. У зрілому мозку найвищий рівень експресії VEGF характерний для субвентрикулярної зони, рострального мігранторного потоку та тканини нюхової цибулини [487, 488]. У мозку плода людини максимальну продукцію VEGF спостерігають у пришлуночкової зоні, корі, прикірковому (*проміжному*) шарі переднього мозкового міхура, стріатумі та, у меншій мірі, у III триместрі вагітності — у тканині мозочку [104, с. 185, 186]. З народження експресія VEGF у мозочку різко зменшується, що пояснює значний постнатальний апоптоз резидентних нейронів [104, с. 186]. Отже, з високою вірогідністю серед трансплантатів, які використовували у даному дослідженні, концентрація VEGF максимальна у тканині фетальної нирки, менша — у тканині зрілої нюхової цибулини, мінімальна — у тканині фетального мозочка. Це означає найбільш виражену амбівалентну щодо елементів перифокальної зони роль проангіогенного механізму у випадку ТТФН, менш виразну — у випадку ТТНЦ, найменш значиму — у випадку ТТФМ. Отже, проангіогенний вплив трансплантату може сприяти формуванню описаної вище двофазної динаміки ПФ ЗІК груп "ТТНЦ", "ТТФМ" та "ТТФН".

Факторний та клітинний нейротропний вплив.

1) З огляду на кількісні показники нейроногенної активності у фетальному мозочку та зрілій НЦ [316–319, 324–327, 329] (*n. 1.5.2*), очевидно, що найбільш потужний потенціал для факторного (*нейротропні фактори росту*) та клітинного (*нейрогенні прогенітори, а також гліальні прекурсори*) впливу на елементи перифокальної зони має тканина фетального мозочка, дещо менший — НЦ, найменший — фетальної нирки.

2) Тканина фетального мозочку на пренатальній стадії містить нейропротекторні фактори росту, наприклад, VEGF [323, 324], а також ефрини, семафорини та нетрини, які у більш віддаленому періоді спінальної травми могли б чинити амбівалентний вплив на ріст аксональних волокон поблизу зони ТТФМ — виступаючи атракторами або репілентами аксональних конусів росту [51, *с. 122–133*]. Персистенцію незрілих нейроектодермальних елементів трансплантату у випадку ТТФМ відмічають протягом щонайменше 2-ох місяців з повільним зменшенням популяції [104, *с. 143*]. Це визначає часові рамки значимого нейротропного впливу ТТФМ. Важливо, що за цей період часу аутогенна регенерація спинного мозку досягає аналогічного функціонального результату.

3) Тканина НЦ експресує VEGF [527, 528], а також, безсумнівно, ряд інших нейротропних факторів, що визначають міграцію і дозрівання нейрональних прекурсорів. За умов ТТНЦ у очищене вогнище забиття мозочка персистенцію нейронального компоненту трансплантату виявляють протягом перших 4-ох тижнів, у подальшому відмічають різке зменшення його об'єму, що супроводжується активною сполучнотканинною реакцією [104, *с. 128, 129, 142*].

4) Тканина фетальної нирки активно експресує VEGF [352, 528, 529], а також ендотеліальні прогенітори, нейротропний ефект яких може опосередковуватися через астроцити, що у активованому стані продукують NGF, BDNF, CNTF (*ciliary neurotrophic factor*), HGF (*hepatocyte growth factor*), VEGF, FGF-2 [530]. Однак участь астроцитарної популяції у формуванні щільного гліофіброзного рубця — фактора, що унеможливорює проростання регенеруючих нервових волокон через зону травми, перетворює проастроцитарний вплив ендотеліальних прогеніторів у

негативний фактор регенераційного процесу на більш віддаленому етапі. Швидкість резорбції трансплантату у випадку ТТФН максимальна [104, с. 141, 142], що обмежує у часі вказані нейротропні впливи ендотеліальних прогеніторів.

5) Як уже зазначалося, усі використані види тканинних трансплантатів протягом першого місяця активно, з різною швидкістю утилізуються [104, с. 141–143], що є найбільш простим поясненням обмеженості у часі їхнього нейротропного ефекту. Пов'язані з резорбцією запальні процеси мають амбівалентний вплив на нейрональні елементи перифокальної зони: окрім типового нейротоксичного, відмічають нейропротекторний вплив запальних цитокінів, щоправда лише за нетривалої їх експозиції у тканині (*протягом 7–10 діб*) [499]. У нашому експериментальному випадку додатковим джерелом прозапальних цитокінів (*TNF α , IL-1 α , IL-6, MIP-1 α*) можуть бути і нейроектодермальні прогенітори [499, 531].

6) Мітогени трансплантатів можуть чинити проапоптотичний вплив на нейрони перифокальної зони: епізодичні дослідження кількох десятиліть дозволили верифікувати такий механізм загибелі нейронів головного мозку ссавців, у тому числі людини [532]. В контексті нашого дослідження такий варіант розвитку подій отримує непряме підтвердження. Дозріваючі нейрони кори мозочка на стадії гестації, обраної нами для вилучення трансплантату ("*ТТФМ*"), продукують у навколишній простір Shh — фактор, що підтримує мітотичну активність попередників клітин-зерен [533]. Враховуючи існуючі дані щодо нефрогенезу, нейроногенезу у тканині НЦ (*п. 1.5.2*), промітотичні фактори експресуються і тканиною фетальної нирки, і зрілої НЦ. Отже, прямі нейротропні ефекти трансплантатів, у тому числі промітотичні, є важливим підґрунтям виявленої нами двофазної динаміки ПФ ЗІК на тлі апробованих варіантів тканинної нейротрансплантації.

Імуногенний та прозапальний вплив.

Нейротрансплантат є тригером імунної реакції, що у тканині спинного мозку володіє більшістю ознак тканинного запалення і включає загибель трансплантованих клітин, нейтрофільну інвазію, залучення макрофагів та

мікрогліоцитів, активацію астроцитарної глії та неоангіогенез [429, 430]. Уже зазначалося, що нейротоксичний та демієлінізуючий вплив ряду відомих цитокінів (*TNF α* , *IL-1 α* , *IL-6*, *MIP-1 α*) реалізується за тривалого (*більше 10 діб*) перебігу цього процесу [499]. У нашому випадку продукція такого роду прозапальних цитокінів триває, найбільш вірогідно, протягом усього періоду резорбції трансплантату, тобто не менше 1-го місяця від початку експерименту. Однак, для проангіогенного фактора VEGF встановлено здатність пригнічувати запальні реакції у тканині травмованого спинного мозку шляхом активації аутофагічного механізму елімінації клітин [534]. Важливо також, що у випадку ТТФН та ТТНЦ присутнє відтерміноване двокомпонентне ураження перифокальної зони, зумовлене високоюмовірною надмірною проникністю новоутворених судин, їх деконструкцією та ішемічним ураженням тканини [104, с. 173; 687]. У випадку ТТФМ на моделі травми мозочка виявлено значну активність аутоімунного ураження мозкової тканини, що має, скоріш за все, не пов'язані з ангіогенними впливами механізми [104, с. 186–191]. Серед аутоімунних антитіл проти тканини мозку є такі, що активують глутаматні рецептори нейронів, провокуючи ексайтотоксичне їх ураження та загибель [535, 536]. Отже, реалізація амбівалентного, відмінного у ранньому, проміжному та віддаленому періоді імуногенного впливу трансплантатів на тканину мозку загалом, та нейрони зокрема, є однією з важливих передумов двофазності динаміки ПФ ЗІК у трьох досліджуваних групах.

Медіаторні впливи.

Медіаторні позасинаптичні впливи, не зважаючи на їх на даний час гіпотетичний характер, не слід виключати з аналізу патофізіологічної моделі впливу нейротрансплантації, особливо стосовно розташованих поблизу зони травми мотонейронів травмованого спинного мозку (*сегменти L₁–L₃ — приведення стегна, згинання у кульшовому суглобі*).

1) Відомо, що початкова стадія спінального шоку пов'язана з втратою серотонін- та норадренергічних супраспінальних деполяризуючих підпорогових впливів на мотонейрони, які у нормі створюють "*деполяризаційне тло*" — плато-

потенціали, необхідні для реалізації точних дискретних глутаматергічних проєкцій, підсилюючи та помножуючи їх результативність до рівня забезпечення пачкового розрядження мотонейрона, без якого довільне скорочення м'язових волокон рухової одиниці неможливе [98, 106] (*п. 1.2*). Тому за спінального шоку навіть при наявності поодиноких уцілілих супраспінальних проєкцій на денервовані мотонейрони умотивована активація відповідних рухових одиниць неможлива. Однак уже протягом гострого періоду травми (*у людини — протягом 2–4-ї доби*) [66] спостерігають компенсаторну денерваційну гіперчутливість мотонейронів до збуджуючих медіаторних впливів, в основі якої, окрім іншого, лежить підвищення експресії субодиниць NMDA-рецепторів глутамату [166] (*п. 1.1.3*). Тканина фетального мозочку містить значну кількість прекурсорів глутаматергічних нейронів, отже, гіпотетичний ТТФМ-залежний глутаматергічний вплив на розташовані поблизу мотонейрони у гострому та ранньому періоді спінальної травми, за умови збереження функції провідності уцілілих волокон перифокальної зони, уможлиблює результативну передачу окремих дискретних супраспінальних впливів, що вилитиметься у раннє (*раніше, ніж у інших групах*) відновлення рухової активності на рівні одного-двох суглобів ЗІК, у даному випадку — кульшового та колінного. У зв'язку з цим відмітимо, що для 3-ох балів за шкалою ВВВ (*рівень ПФ ЗІК у групі "ТТФМ" станом на 7-му добу — $(3,6 \pm 0,8)$ бала*) характерна наявність поширених рухів у 2-ох суглобах ЗІК, за нашими спостереженнями — кульшовому та колінному.

2) Тканина НЦ містить зрілі глутаматергічні мітральні та пучкові нейрони [327], які можуть брати участь у реалізації подібного спекулятивного механізму, однак, на нашу думку, їх роль обмежена через вразливість зрілих нейронів у порівнянні з прогеніторами чи прекурсорами, фіксованість цих нейронів у просторі на відміну від мобільності незрілих клітин нейроектодермального фенотипу.

3) У випадку ТТФН (*меншою мірою — ТТНЦ та ТТФМ*) може реалізуватися механізм збуджувального впливу факторів запалення та деяких аутоімунних рецепторотропних антитіл (*див. вище*) [535, 536] на нейрони перифокальної зони.

4) Ангіогенні ефекти трансплантатів можуть опосередковано обумовлювати збудженню нейронів, за тривалого перебігу — сприяти ексайтотоксичній їх елімінації. Так, при фокальній церебральній ішемії має місце пригнічення експресії переносника глутамату GLT-1 (*glutamate transporter 1*) астроцитами зони напівтіні, що призводить до надмірного накопичення позаклітинного глутамату і ексайтотоксичного ураження нейронів [501, 502]. При гострій ішемії знижується експресія глутамін-синтетази — основного ферменту АТФ-залежної (АТФ — *аденозинтрифосфат*) утилізації глутамату астроцитами з утворенням глутаміну та амонію, які виділяються у міжклітинний простір [500]. Однак при реперфузії час функціонального обороту (*'turnover'*) глутамін-синтетази менший, ніж у нормі, на тлі, ймовірно, зростання її активності [500]. На моделі бічного аміотрофічного склерозу підвищена продукція глутаміну астроцитарною глутамін-синтетазою призводить, завдяки його утилізації нейронами, до продукції надміру глутамату; більш того, інгібітор глутамін-синтетази має нейропротекторний ефект як на моделі гіперамонійемії, так і на моделі бічного аміотрофічного склерозу [500]. Отже, підвищення продукції глутаміну і, ймовірно, експресії глутамін-синтетази під час реперфузійного ураження, мають, окрім гіперамонійного, ще і глутаматний, тобто збуджуючий і згодом — ексайтотоксичний вплив на нейрони. Важливо, що серед причин загибелі мотонейронів внаслідок аксонотомії на моделі авульсії переднього корінця розглядають ексайтотоксичність внаслідок надмірної NO-залежної (*NO* — *nitrogen oxide*) продукції глутамату сегментарними аферентами і послідуєчою мікрогліопатії [499].

5) Вище зазначалося, що тривала експресія ключових запальних цитокінів є нейротоксичним фактором [499]. Одним з механізмів може виявитися збуджуючий їх вплив на нервові клітини. Це припущення підтверджується значним числом експериментальних даних щодо механізму сенситизації нейронів заднього рогу при спінальній травмі: більшість прозапальних факторів (*TNF α* , *TGF β* , *IL-1*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-18*, *LIF*, *CXCL1* [*chemokine (C-X-C motif) ligand 1*], *CXCL12*, *CCL3* [*chemokine (C-C motif) ligand 3*], *CCL5*, *простагландин E₂*,

ендотелін-1 тощо) є класичними тригерами цього стану [51, с. 492–497, 511, 514–519]. Джерелом вказаної палітри речовин є активовані мікрогліоцити, астроцити, макрофаги та інші учасники запального процесу у тканині спинного мозку [51, с. 492–497, 511, 514–519]. Прямий вплив прозапальних факторів, у тому числі TNF α , на мотонейрони у випадку бічного аміотрофічного склерозу вважають одним із провідних факторів глутамат-опосередкованого збільшення спінальної дизрефлексії та спастичності [503]. У нашому випадку цей гіпотетичний механізм набуває особливого значення з огляду на активність запальних реакцій при ТТФН та ТТНЦ [104, с. 141–143].

6) Крім того, відновлення пропріоспінальних і прямих Ia-аферентних глутаматергічних входів на мотонейрони [66], реалізація механізму конституційної активності серотонінових 5-HT_{2C} та норадреналінових α_1 -рецепторів — все це є причиною втрати чутливості денервованих мотонейронів до поодиноких моно- чи полісинаптичних супраспінальних глутаматергічних впливів, тобто розвитку незалежної від вольової сфери надмірної активності мотонейронів — патофізіологічного субстрату спастичності. Отже на цій стадії посттравматичної еволюції електричної активності мотонейрона втрачається додатна кореляція між його глутаматергічною підтримкою та залежною від супраспінальних впливів активністю.

7) Прямі чи опосередковані збуджувальні впливи мають амбівалентний характер: сприяючи на ранніх етапах травматичного процесу відновленню збудливості мотонейронів і залежної від уцілілих супраспінальних волокон рухової активності, вони вірогідно сприяють подальшій загибелі (*екзайтотоксичний ефект*) мотонейронів перифокальної зони, тобто обмежують прогрес ПФ ЗІК.

8) У тканині фетального мозочку присутні дозріваючі ГАМК-ергічні нейрони Пуркінє, у тканині нюхової цибулини — прекурсори, комітовані на диференціювання у ГАМК-ергічні нейрони, що вповні можуть мігрувати за межі трансплантату [434]. Наявність ГАМК-ергічного компоненту у обох випадках нейротрансплантації, на наш погляд, видозмінює, однак не нівелює описаний

вище глутаматергічний вплив, можливо відтермінує дебют синдрому спастичності (*група "ТТНЦ"*). Вичерпуючись згодом у зв'язку з обмеженістю життя нейрональних нащадків незрілих клітин НЦ (*більш тривале переживання*) чи нейронів Пуркін'є фетального мозочка (*менш тривале переживання*), уможлиблює розвій синдрому спастичності і, як наслідок — обмеження довільної рухової активності, зменшенню ПФ ЗІК (*група "ТТНЦ"*).

Потребують пояснення наступні особливості динаміки синдрому спастичності на тлі апробованих варіантів тканинної нейротрансплантації:

- достовірне уповільнення приросту ПС ЗІК у групі "ТТНЦ" протягом перших 2-ох місяців, достовірно нижче його значення станом на 14-ту добу у порівнянні з групою "ЛПП";

- достовірна перевага ПС ЗІК групи "ТТФМ" (*меншою мірою — "ТТФН"*) над показниками групи "ЛПП" та "ТТНЦ" протягом перших 3-ох тижнів експерименту;

- відсутність динаміки ПС ЗІК починаючи з 3-го ("ТТФН"), 4-го ("ТТФМ") та 12-го ("ТТНЦ") тижня експерименту на тлі достовірного неухильного збільшення показника у групі "ЛПП" до 20-го тижня включно.

Можливі медіаторні впливи трансплантатів. Уже зазначалося, що протягом раннього періоду травми відбувається глутамат-залежне відновлення чутливості мотонейронів до уцілілих супраспінальних впливів [66]. Ця позитивна реакція швидко перетворюється у ранній механізм спінальної дизрефлексії та спастичності. ГАМК-залежне гальмування мотонейронів та нейронів драглистої речовини, навпаки, на усіх етапах перебігу травматичного процесу має антиспастичний та протибольовий ефект¹.

1) НЦ та фетальний мозочок є двокомпонентними медіаторними системами: перша містить мігруючі попередники ГАМК-ергічних нейронів та фіксовані глутаматергічні нейрони (*мітральні та пучкові ('tufted') клітини*) [327], друга, навпаки, містить здатні до обмеженої міграції попередники глутаматергічних нейронів і фіксовані дозріваючі ГАМК-ергічні клітини Пуркін'є. Така

¹ можливі виключення: через зміни хлорного потенціалу дія ГАМК може мати деполяризуючий ефект [106].

особливість природи трансплантатів, на нашу думку, пояснює протилежний характер їхнього впливу на тонус м'язів ЗІК протягом перших двох тижнів травматичного процесу.

2) Так, у тварин групи "ТТНЦ" ранній прояв продуктивних рухових розладів у групах м'язів, що інервуються мотонейронами близьких до трансплантату сегментів спинного мозку (L_1-L_3), може бути пов'язаний з глутаматергічним впливом нейронів НЦ, персистенцію яких виявляють протягом перших тижнів після трансплантації [104, с. 142]. Дистантний антиспастичний ефект (*мотонейрони м'язів надп'яtkово-гомiлкового суглобу*) у значної кількості тварин цієї групи може бути пов'язаний з ефектом ГАМК-ергічних нейронів — нащадків мобільних прекурсорів НЦ¹. Міграція незрілих клітин нейроектодермального чи мезенхімального фенотипу із зони трансплантації у тканину спинного мозку — верифікований факт [307, 434], потребує певного часу, що може пояснити наявність антиспастичного ефекту у групі "ТТНЦ" лише на 2-му тижні після травми. Трансплантовані у спинний мозок незрілі клітини з тією ж інтенсивністю мігрують і у роstrальному напрямку [307, 434], однак верифікація їх впливу на м'язовий тонус на рівні нижньогрудних сегментів за очевидних технічних причин неможлива. Враховуючи звичну обмеженість життя новоутворених нейронів НЦ [327], слід очікувати виснаження такого спекулятивного механізму їх антиспастичної дії, синхронне, реєстроване нами, збільшення м'язового тону у дистальних відділах ЗІК. Враховуючи, що у запропонованій патофізіологічній моделі ГАМК-ергічні прекурсори чинять водночас і антиалгічний вплив [53], зменшення їх популяції неодмінно позначатиметься на маніфестації больового синдрому саме у тих тварин, де такого роду сценарій мав місце, тобто у тварин групи "ТТНЦ" з симптоматикою в'ялого парезу на рівні надп'яtkово-гомiлкового суглобу протягом першого місяця після травми. Паралельно відмітимо, що збільшення спастичності та інтенсивності больового синдрому у області ЗІК є причиною реєстрованого гомонімного зменшення рівня рухової активності (*ПФ ЗІК*).

¹ В умовах інтактного зрілого головного мозку ці попередники мігрують з субвентрикулярної зони бічних шлуночків до НЦ у товщі роstrального міграторного потоку на відстані, що вимірюються сантиметрами [327].

3) На відміну від прекурсорів ГАМК-ергічних нейронів НЦ, попередники глутаматергічних нейронів кори мозочка у інтактних умовах мігрують на вкрай обмежені відстані (*між шарами незрілої кори мозочка*), причому, за умов сприятливого тканинного оточення, наповненого достатньою кількістю необхідних репілентів чи атракторів. Якщо тканина зрілого спинного мозку (*біла речовина*) певною мірою може нагадувати астроцитарні тунелі рострального міграторного потоку, її схожість з тканиною незрілого мозочка в усіх відношеннях за очевидних причин мінімальна. Отже, в умовах ТТФМ міграційний потенціал прекурсорів мозочкового походження значно поступається передбачуваному стосовно прекурсорів НЦ. Клітини Пуркін'є на момент забору тканини фетального мозочка — незрілі; відомо, що у ранньому постнатальному періоді відбувається драматичне зменшення їх популяції шляхом апоптотичної елімінації, однією з умов якої є різка зміна факторного оточення [104, с. 49]. З високою ймовірністю налаштованість незрілих клітин Пуркін'є на такий механізм відбору знаходить реалізацію за умов ТТФМ. Все це нашоє вухе на думку щодо глутаматергічного і слабого ГАМК-ергічного впливу тканини фетального мозочку передусім на прилеглі ділянки спинного мозку (*еквівалент — функція та спастичність на рівні кульшового та колінного суглобів*); отже збільшення збудливості мотонейронів дистальних поперекових сегментів (*еквівалент — функція та спастичність на рівні надп'ятково-гомількового суглобу*) на цьому терміні спостереження у групі "ТТФМ" має іншу природу.

Непрямі впливи трансплантатів на збудливість нейронів сусідніх ділянок спинного мозку. Зовсім інше поєднання рівня функції та спастичності демонструють протягом перших 2-ох тижнів тварини групи "ТТФН": за нижчих, аніж у групах "ТТНЦ" та "ТТФМ" значень ПФ ЗІК, ПС ЗІК наближається до рівня групи "ТТФМ".

1) Як уже зазначалося, будь-який нейротрансплантат є тригером низки імунних реакцій [429, 430]; стимуляція ангіогенезу у найгострішому та ранньому періоді травми, окрім позитивного метаботропного, може спричиняти реперфузійне ураження [357, 526], потенціювати подальший аутоімунний процес.

Обидва фактори важливі саме для ТТФН, оскільки фетальна нирка потенціює найактивніший процес резорбції [104, с. 141, 142] і, з високою вірогідністю, є джерелом головного ангіогенного фактора — VEGF [487, 488, 528, 529]. Важливо також зазначити, що розвиток синдрому спастичності після ХСМТ корелює з експресією у тканині спинного мозку нижче рівня травми низки регуляторів ангіогенезу [236]: цей факт може бути наслідком реалізації описаних вище багатоступеневих патофізіологічних механізмів, або ж свідчити про наявність безпосередніх впливів факторів ангіогенезу на зміну збудливості денервованих мотонейронів.

2) Вище зазначалося, що на коротких часових проміжках (до 10 діб) ряд запальних цитокінів (*TNF α* , *IL-1 α* , *IL-6*, *MIP-1 α*) виявляють нейропротекторний ефект, нейротоксичний — за тривалої тканинної експозиції [499]; збуджувальний вплив *TNF α* на мотонейрони вважають одним із факторів глутамат-опосередкованого формування спастичності при бічному аміотрофічному склерозі [503]; добре вивченими є сенситизуючі щодо нейронів драглистої речовини ефекти більшості прозапальних факторів [51, с. 492–497, 511, 514–519], доведеним вважається факт наявності у спектрі аутоімунних антитіл при різноманітній патології мозку таких, що збуджують глутаматні рецептори, тобто чинять збуджувальний вплив на відповідні нейрони [535, 536]. Серед апробованих у цьому дослідженні варіантів тканинної нейротрансплантації найінтенсивнішу тканинну реакцію з супутнім імуногенним запальним компонентом спостерігали при ТТФН [104, с. 139–143], отже, перелік зазначених непрямих збуджувальних впливів може реалізуватися, передусім, у цьому експериментальному випадку.

3) Незважаючи на вкрай обмежені дані щодо кількісних показників відтермінованої загибелі мотонейронів після ХСМТ [51, с. 347–355; 106, 491–493], раціональним є припущення щодо атенуації синдрому спастичності¹ будь-яким чинником, що погіршує умови існування мотонейронів ЗІК, сприяє їх загибелі. Нейротропні та збуджувальні впливи глутамату, запальних цитокінів чи аутоімунних антитіл (див. вище), сприяючи на ранніх етапах травматичного

¹ за відсутності спастичних контрактур суглобів та деформуючої дегенерації спастичних м'язів.

процесу відновленню збудливості (*та певному відновленню умотивованої рухової активності ЗІК*), на триваліших часових проміжках ϵ , на нашу думку, вагомою причиною поступової елімінації мотонейронів ЗІК, синхронної стабілізації динаміки ПФ та ПС ЗІК, найбільш виразно — у групах "ТТФМ" та "ТТФН".

4) Вказані механізми елімінації вірогідно поширюються на сенситизовані (*надмірно збудливі*) спинномозково–таламічні нейрони — патофізіологічний субстрат хронічного больового синдрому. У такому випадку у групах "ТТФН" та "ТТФМ" рівень маніфестації цього ускладнення спінальної травми має бути найнижчим. У випадку ТТНЦ, згідно запропонованої моделі, має місце тимчасовий ГАМК-ергічний ефект на нейрони спинного мозку, у тому числі — на рухові та спинномозково–таламічні, що, ймовірно, зменшує показники ексайтотоксичної загибелі цих клітинних популяцій. Тому при зменшенні ГАМК-ергічного впливу слід очікувати наростання проявів спастичності та больового синдрому, головними субстратами розвитку яких є збережені таким чином популяції спинномозково–таламічних та рухових нейронів. За типового перебігу спінальної травми ("*ЛШП*"), зважаючи на все викладене вище, реалізується проміжний варіант, що знаходить відображення у кількісних показниках частоти больового синдрому.

5) Важливо, що і спинномозково–таламічні нейрони, і мотонейрони володіють механізмом слідової збудливості, у першому випадку — сенситизації, у другому — формування плато-потенціалів. Це необхідно, відповідно, для контекстуального запам'ятовування больового відчуття і точкового, чітко окресленого у часі підсилення електричного імпульсу до рівня, достатнього для активації м'яза. Звідси випливає висновок щодо розташованості молекулярних систем спинномозково–таламічних нейронів до формування стану тривалого збудження і збільшення ролі ексайтотоксичного компонента у механізмах їх загибелі. З цієї позиції мотонейрони більш вразливі щодо елімінуючих впливів, реалізація яких меншою мірою залежить від рівня ГАМК-ергічної стимуляції. Отже, ГАМК-ергічний механізм може мати першочергове значення щодо збереження популяції спинномозково–таламічних нейронів.

б) Не виключена також реалізація антиноцицептивних ефектів глутамату в умовах зростання його концентрації, приміром, через активацію деяких метаболічних глутаматних рецепторів [537, 538]. Слід також враховувати, що в умовах перетину лише половини поперечника спинного мозку депривація нейронів нижче рівня травми щодо серотоніну та норадреналіну неможлива [539]. Як у таких умовах відбувається перебудова шляхів вказаних медіаторних фенотипів стосовно популяцій мотонейронів та спинномозково–таламічних нейронів — на даний час невідомо.

Новітні засоби тканинної нейроінженерії, апробовані нами у дослідженні, суттєво впливають на динаміку рухової функції та спастичності.

Імплантація у зону травми макропористого гідрогелю, асоційованого з ксеногенними НСК, суттєво збільшує ранній нейропротекторний вплив матриксу, зменшує інтенсивність і подовжує тривалість раннього відновлення рухової функції ЗІК, нівелює регрес ПФ ЗІК на початку 2-го місяця травматичного процесу, збільшує приріст ПФ ЗІК протягом 3–5-го місяців. Станом на 28-ий тиждень ПФ ЗІК у групі "NG+НСК" становив $(13,1 \pm 0,9)$, тоді як у групі "NG" — $(8,4 \pm 0,9)$ ($p=0,0005$), у групі "ЛПП" — $(1,6 \pm 0,5)$ бала ВВВ ($p<0,0001$) [540].

Ксенотрансплантація НСК у асоціації з макропористим гідрогелем менш виразно змінює перебіг синдрому спастичності, створює передумови для його полегшення у віддаленому періоді спінальної травми. Значущу різницю значень ПС ЗІК між групами "NG+НСК" та "ЛПП" виявляли на 1–2-му, 6–7-му та 16–28-му тижні, між групами "NG+НСК" та "NG" — на 1–2-му та 5-му тижні. ПС ЗІК групи "NG+НСК" достовірно переважав показник групи "NG" та "ЛПП" протягом 1–2-го тижня спостереження; ПС ЗІК групи "ЛПП" переважав показник групи "NG+НСК" протягом 6-7-го тижня та 5–8-го місяця експерименту. Станом на 28-ий тиждень спостереження ПС ЗІК групи "NG+НСК" склав $(1,3 \pm 0,1)$ бала Ashworth, групи "NG" — $(1,7 \pm 0,2)$ бала, групи "ЛПП" — $(2,5 \pm 0,4)$ бала.

Обмеження спонтанної локомоторної активності тварини підгрупи "NG+НСК_{МК}" пришвидшує формування стійкого синдрому спастичності,

сповільнює відновлення рухової функції паретичної кінцівки протягом 1-го місяця, скорочує тривалість значущого відновлення у віддаленому періоді травми. Станом на 28-ий тиждень спостереження ПФ ЗІК у підгрупі "NG+НСК_{МК}" склав $(12,6 \pm 1,4)$ бала ВВВ, у підгрупі "NG+НСК_{ВК}" — $(13,7 \pm 0,8)$ бала ВВВ. ПС ЗІК на цьому терміні у підгрупі "NG+НСК_{МК}" склав $(1,4 \pm 0,2)$ бала Ashworth, у підгрупі "NG+НСК_{ВК}" — $(1,2 \pm 0,1)$ бала. Значущу різницю значень ПС ЗІК між підгрупою "NG+НСК_{ВК}" та групою "NG" виявляли на 2-му і 5-му тижні, між підгрупою "NG+НСК_{МК}" та групою "NG" — на 2-му тижні, між підгрупами "NG+НСК_{ВК}" та "NG+НСК_{МК}" — не виявили.

Ксенотрансплантація СККМ у асоціації з макропористим гідрогелем продовжує у часі, однак зменшує інтенсивність приросту ПФ ЗІК у гострому та ранньому періоді травматичного процесу, пролонгує фазу значимого збільшення ПФ ЗІК до 6-го місяця включно. Статистично значуще збільшення ПФ ЗІК у групі спостерігали протягом 1–2-го, 4–5-го та 8–24-го тижня; станом на 28-ий тиждень ПФ ЗІК у групі склав $(11,0 \pm 1,5)$ бала ВВВ. Достовірну різницю ПФ ЗІК між групами "NG+СККМ" та "ЛПП" виявляли протягом 1–28-го тижня; максимальну, однак недостовірну перевагу ПФ ЗІК групи "NG+СККМ" над показником групи "NG" відмічали на 24-му тижні ($p=0,055$).

Ксенотрансплантація СККМ у комплексі з макропористим гідрогелем не призводить до значущих змін рівня спастичності у порівнянні з ізольованою імплантацією макропористого гідрогелю, суттєво змінює динаміку ПС ЗІК. Станом на 28-ий тиждень експерименту середній рівень спастичності у групі "NG+СККМ" склав $(1,7 \pm 0,3)$, значущу різницю зі значеннями групи "ЛПП" відмічали на 7-му добу та на 7–8-му і 16-му тижнях, максимальну, однак недостовірну різницю зі значеннями групи "NG" — на 12-му тижні спостереження ($p=0,059$). Динаміка ПС ЗІК у групах "NG" і "NG+СККМ" однотипна, різнилась відсутністю значущого приросту протягом 3-го тижня, наявністю значущого приросту протягом 3–4-го місяця ("NG+СККМ").

Ксенотрансплантація СКНГ у комплексі з макропористим гідрогелем змінює динаміку відновлення рухової функції паретичної кінцівки, обумовлює тенденцію

до потенціювання позитивного впливу гідрогелю на перебіг спінальної травми [541]. Характерний ранній дебют та подовження тривалості другої фази збільшення ПФ ЗІК, статистично значущий регрес ПФ ЗІК протягом 6–7-го місяця спостереження. Значуще збільшення ПФ ЗІК спостерігали протягом 1–2-го, 5-го, 8-го тижня та 3-го місяця експерименту, значуще зменшення — протягом 6–7-го місяця. Ефективність втручання суттєво залежала від еквістатевості донора (*миші–самці*) та реципієнта (*щури–самці, щури–самки*). Значуще збільшення ПФ ЗІК у підгрупі "NG+СКНГ♂" виявляли на 2-му, 4–5-му тижнях та впродовж 3-го місяця, у підгрупі "NG+СКНГ♀" — на 2-му, 7–8-му тижнях. У підгрупі "NG+СКНГ♀" протягом 5-го місяця спостерігали значуще зменшення ПФ ЗІК. Станом на 28-ий тиждень ПФ ЗІК у групі "NG+СКНГ" склав $(9,7 \pm 1,6)$ бала, у підгрупі "NG+СКНГ♂" — $(11,0 \pm 2,2)$ бала, у підгрупі "NG+СКНГ♀" — $(8,4 \pm 2,5)$ бала ВВВ. Значущу різницю ПФ ЗІК між групами "NG+СКНГ" та "ЛПП" виявляли протягом 1–28-го тижня. Максимальну, однак недостовірну різницю між групами "NG+СКНГ" та "NG" на користь першої відмічали на 12-му тижні ($p=0,097$). Значуща різниця між ПФ ЗІК підгрупи "NG+СКНГ♂" та групи "NG" виявлена на 1–2-му та 5–16-му тижнях, між ПФ ЗІК підгруп "NG+СКНГ♂" та "NG+СКНГ♀" — на 1–6-му тижні; значущої різниці між ПФ ЗІК підгрупи "NG+СКНГ♀" та групи "NG" впродовж експерименту не виявлено, максимальні її значення характерні для 3–4-го тижня спостереження.

Ксенотрансплантація СКНГ у комплексі з макропористим гідрогелем не призводить до значущих змін рівня спастичності у порівнянні з ізольованою імплантацією гідрогелю, суттєво змінює динаміку ПС ЗІК, з тенденцією до погіршення перебігу у віддаленому періоді травми за умов різностатевості донора та реципієнта. ПС ЗІК станом на 28-ий тиждень експерименту у групі "NG+СКНГ" склав $(1,6 \pm 0,3)$ бала, у підгрупі "NG+СКНГ♂" — $(1,6 \pm 0,5)$ бала, у підгрупі "NG+СКНГ♀" — $(1,7 \pm 0,3)$ бала Ashworth. Статистично значущу різницю між значеннями ПС ЗІК у групах "ЛПП" і "NG+СКНГ" виявляли на 2-му, 4–7-му та 20-му тижнях; максимальну, однак недостовірну різницю ПС ЗІК між групами "NG" і "NG+СКНГ" виявляли на 7-му добу спостереження. Різниця між

значеннями ПС ЗІК підгрупи "NG+СКНГ_♂" та групи "NG", а також підгруп "NG+СКНГ_♂" і "NG+СКНГ_♀" виявилась значущою протягом 1–2-го тижня, різниця між ПС ЗІК підгруп "NG+СКНГ_♂" та "NG+СКНГ_♀" — недостовірна, максимальна протягом 3-го місяця, сягає 0,83 бала Ashworth ($p=0,124$). Динаміка ПС ЗІК у групі "NG+СКНГ_♂" різниться від групи "NG" наявністю значущого приросту протягом 3-го, 7-го тижня, 4-го та 5-го місяця.

Більш щадний варіант перебігу синдрому посттравматичної спастичності і краща результативність відновлення рухової функції у підгрупі "NG+СКНГ_♂" протягом 1–2-го та 3-го місяця, на нашу думку, пов'язані з позитивним впливом СКНГ на перебіг спінальної травми та регенераційного процесу, його відсутність у підгрупі "NG+СКНГ_♀" може бути пояснена елімінуючим імунним впливом на трансплантовані клітини з боку реципієнта — тварини протилежної статі. Багатьма дослідженнями встановлено негативний ефект різностатевості донора та реципієнта (*'sex-mismatched transplantation'*) на результативність трансплантації [512, 513], що обумовлено наявністю кодованих статевими хромосомами другорядних антигенів гістосумісності (*minor histocompatibility antigens, mHAs; Y-H та X-H*) [513].

Аналіз даних імуногістохімічного дослідження зони імплантації матриксу у комплексі з ствбуровими клітинами, засвідчив тривале виживання і ймовірне нейрональне диференціювання НСК, меншою мірою СККМ та СКНГ, формування у товщі матриксу потужних розростань волокон реципієнтного спинного мозку, слабке залучення астроцитарної глії до організації зони імплантації. Тривале виживання нащадків ксеногенних стовбурових клітин у тканинному оточенні реципієнтного спинного мозку може бути пов'язане з імуномодуючим впливом стовбурових клітин, наприклад, з виявленим нами пригніченням системних запальних реакцій у випадку трансплантації тканини кісткового мозку [542] у зону травматичного ураження головного мозку [543].

Процес відновлення функції мозочку, ймовірне зменшення мозочкової гіпотонії залежать від реалізації нейропластичних реакцій [544–547] — з точки зору молекулярно-генетичних механізмів убіквіторних, типових для усіх відділів

нервової системи. Виходячи з цього факту, динаміка нівелювання мозочкової гіпотонії повинна у загальних рисах відповідати динаміці саме тих компонентів м'язового тону, які залежать від супраспінальної інервації мотонейронів спинного мозку — процесу, залежного від пластичного регенераційного перелаштування нейрональної мережі рухової системи, особливо в умовах часткового ураження поперечника спинного мозку (*ЛІІІ*). Інші патофізіологічні компоненти приросту чи, навпаки, нівелювання м'язового тону повинні деформувати його динаміку, дистанціювати від описаної. Це створює передумови для використання критерію паралельності кривих динаміки м'язового тону та мозочкової гіпотонії під час дослідження перебігу синдрому спастичності (*рис. 1*).

Найменша швидкість відновлення м'язового тону при травмі мозочка характерна для вибірок контрольних груп; за умови ТТФН, ТТНЦ чи ТТФМ досягнення стану легкої гіпотонії констатували уже на 9-ту добу, нормотонію — наприкінці 3-го (*ТТФМ*) та 4-го (*ТТФН, ТТНЦ*) тижня. ТТФМ найбільш суттєво стимулює регенерацію мозочка, нівелювання проявів гіпотонії; позитивний вплив реалізується, ймовірно, шляхом факторного потенціювання пластичних перебудов топології нейрональних мереж.

Суміжне представлення даних моніторингу ПФ та ПФ ЗІК, $V_{\text{пф}}$ та $V_{\text{пс}}$, $a_{\text{пф}}$ та $a_{\text{пс}}$, отриманих у експериментальних групах, наведено на *рис. 2–8, Е.1–Е.9*. Між ступенем спастичності, вимірним за шкалою Ashworth, та рівнем функції ЗІК, визначеним за шкалою ВВВ, на використаній моделі спінальної травми не виявлено чіткої сильної від'ємної кореляції, притаманної випадку травми спинного мозку з тривалою персистенцією стороннього тіла; за умов результативної стимуляції регенерації спинного мозку виявлено додатну кореляцію обох показників при аналізі динаміки у часі. Регенераційний процес суттєво видозмінює вид кореляції між ПФ та ПС ЗІК, ймовірно, шляхом збільшення елементної бази еферентної ланки рухової системи, контрольованої супраспінальними впливами. У динаміці спостереження характерна відсутність кореляції між ПФ та ПС ЗІК для групи "ТТФМ", слабка додатна кореляція для групи "ЛІІІ", помірна додатна кореляція для групи "ТТФН", сильна від'ємна ко-

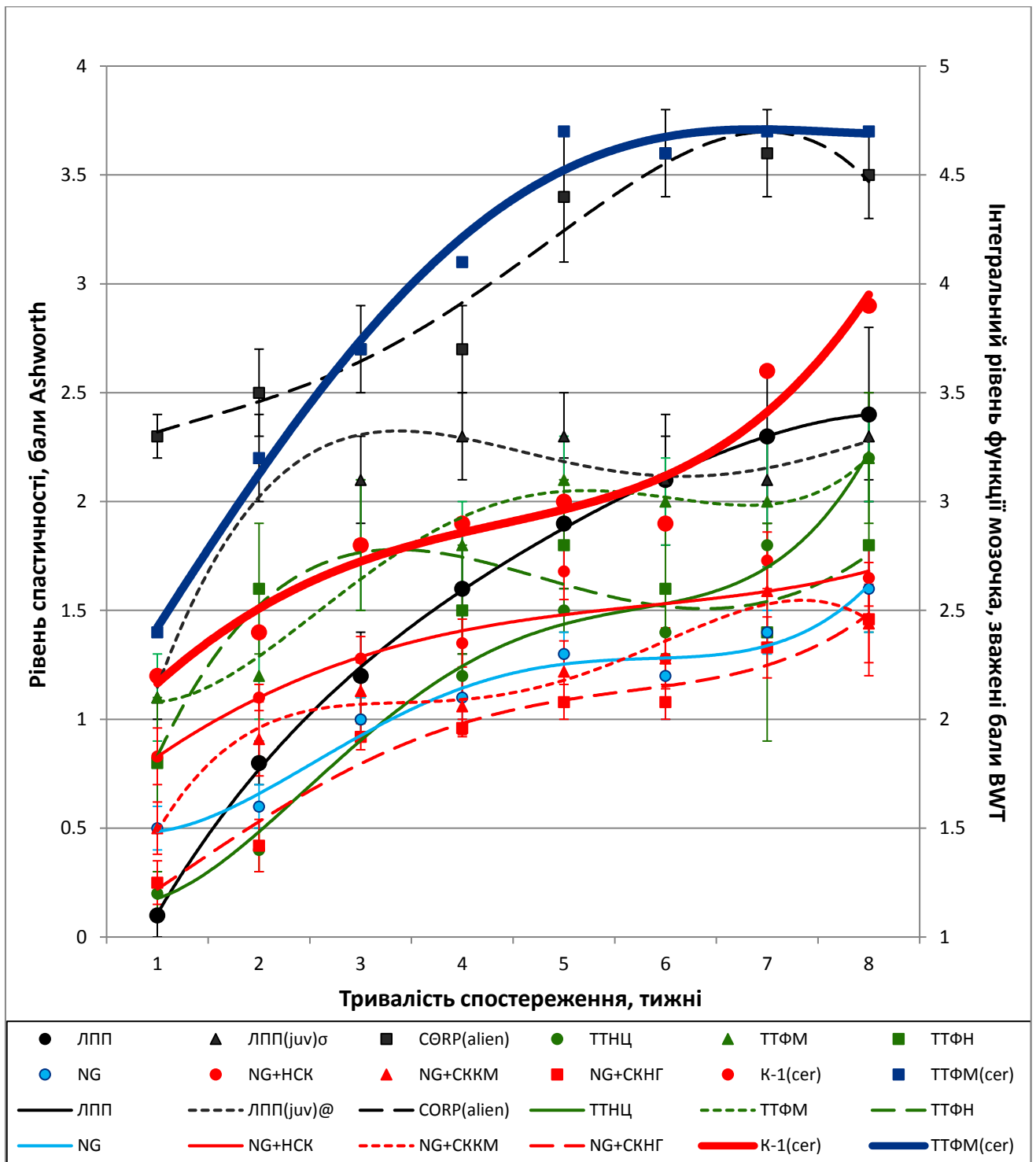


Рисунок 1 — Порівняння динаміки ПС ЗІК у експериментальних групах та інтегрального рівня функції мозочка, перерахованого згідно з 5-бальною шкалою (зважені бали шкали ВМТ: 1 зважений бал = 1 бал ВМТ \times 0,71), впродовж перших 2-ох місяців спостереження. Поліномальна апроксимація даних, міра поліному — 4; поліномальні лінії тренду груп "К-1_{CER}" та "ТТФМ_{CER}" більшої товщини, червоного та темно-синього кольору, відповідно

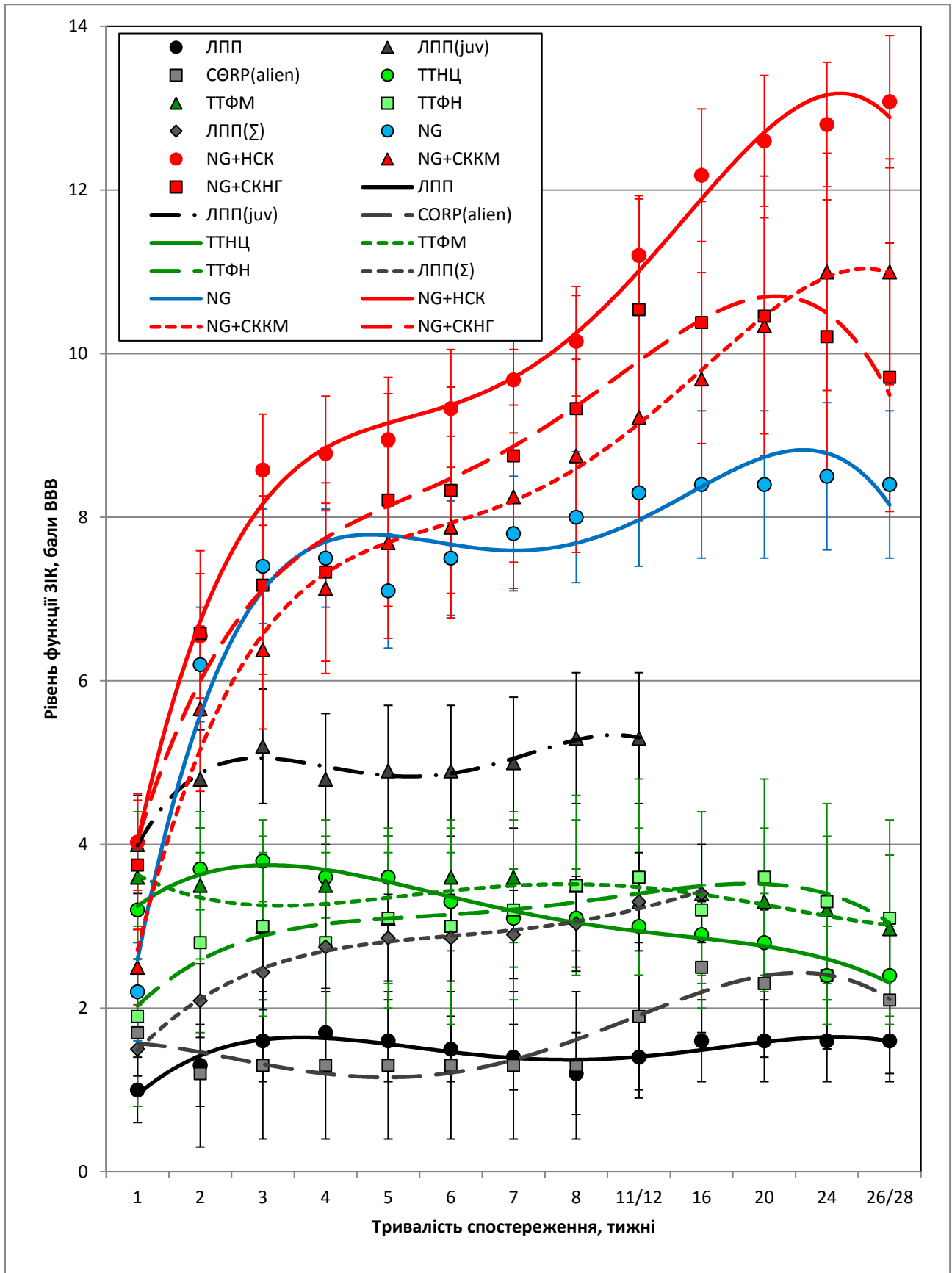


Рисунок 2 — Схема динаміки ПФ ЗІК у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; поліномальна апроксимація рядів даних, міра полінома — 4)

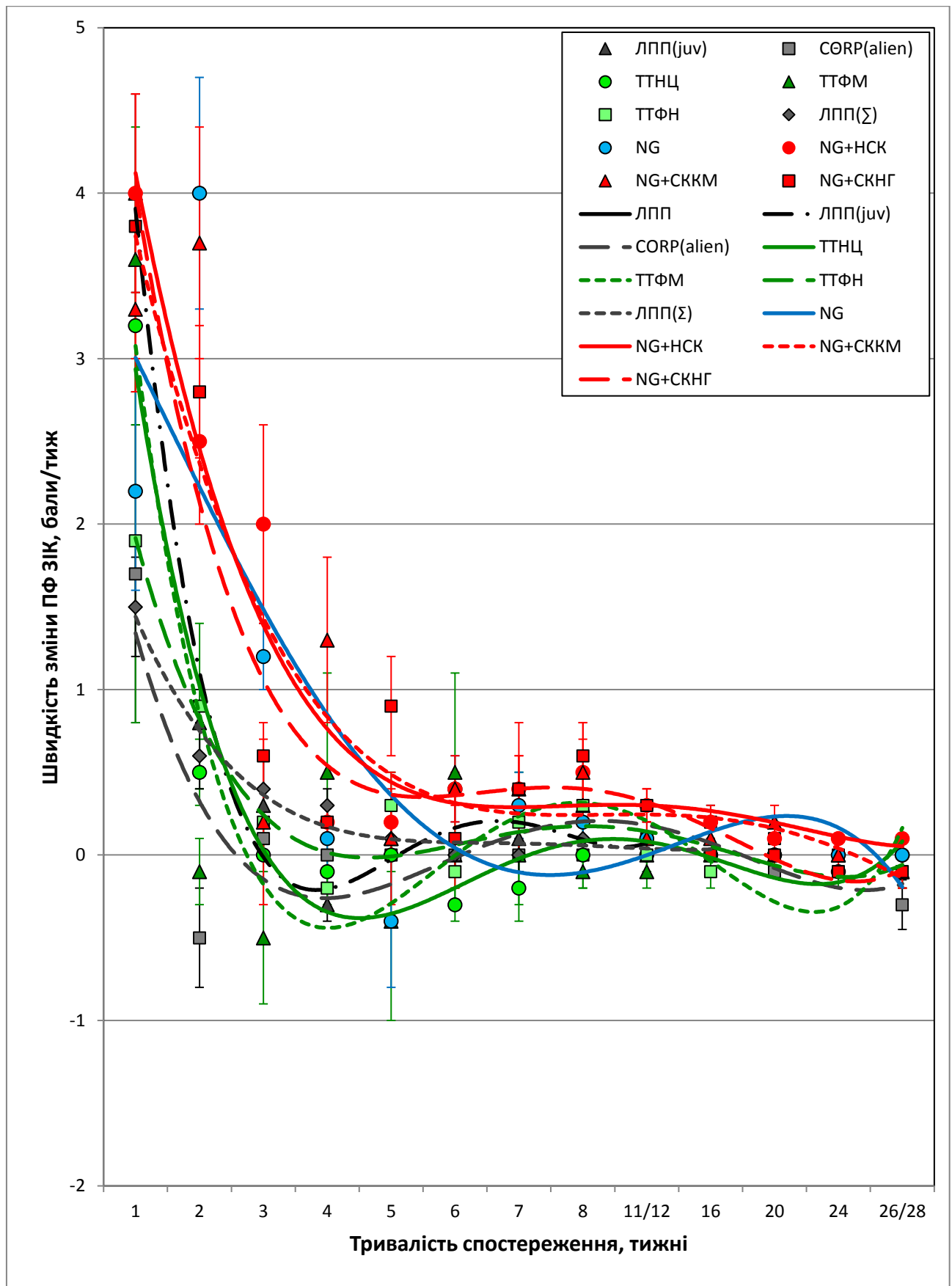


Рисунок 3 — Поліномальна апроксимація динаміки $V_{\text{ПФ}}$ у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; міра полінома — 4)

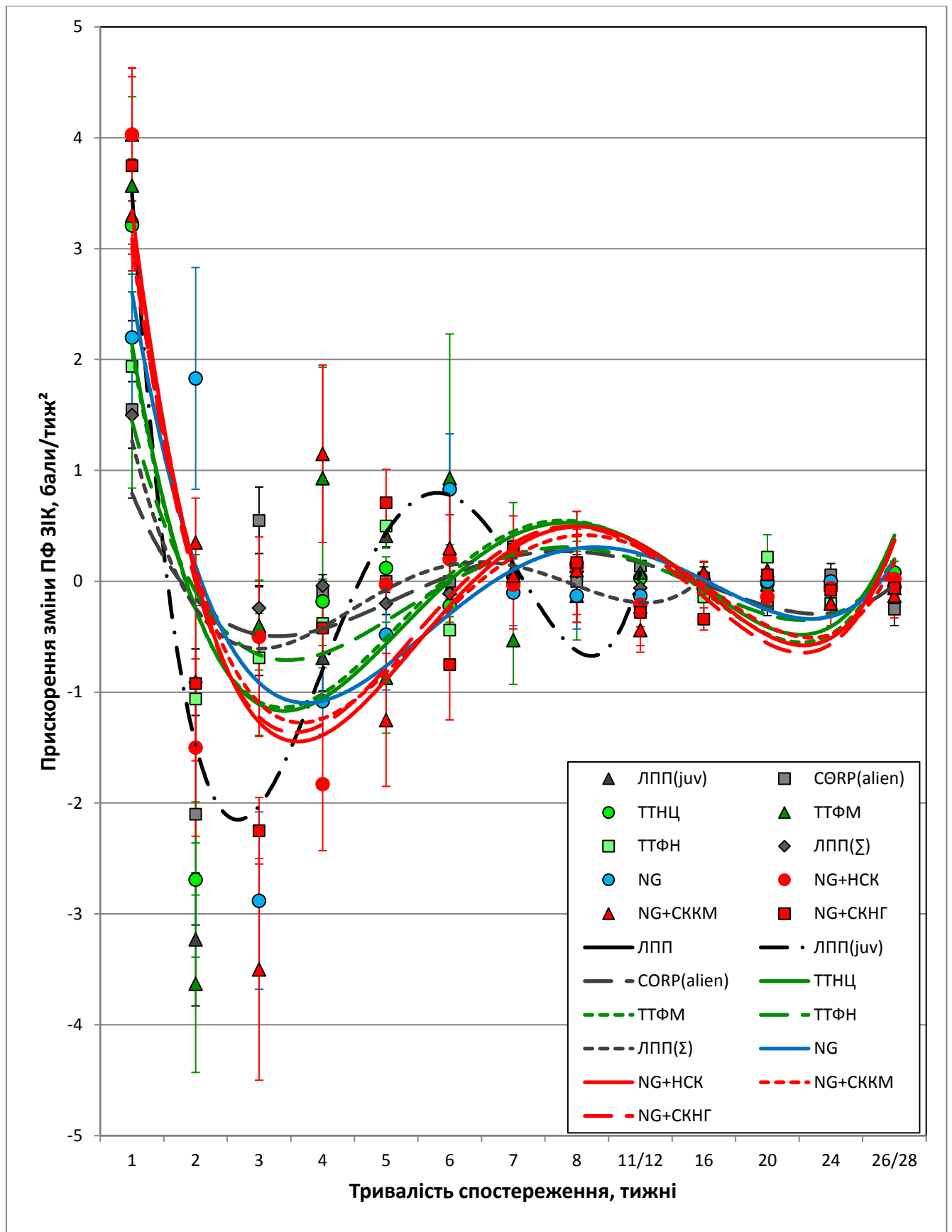


Рисунок 4 — Поліномальна апроксимація динаміки аПФ у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; міра полінома — 4)

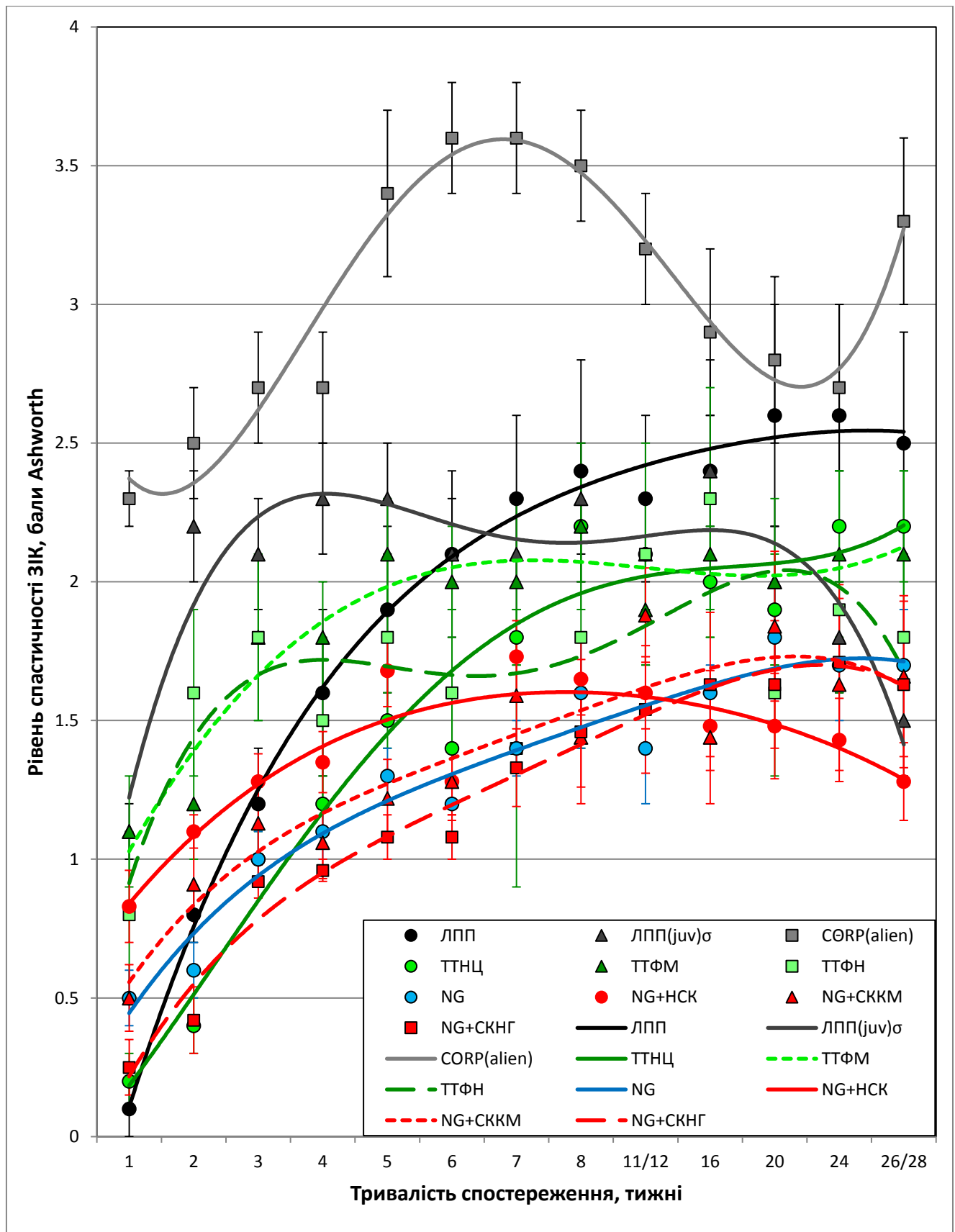


Рисунок 5 — Поліномальна апроксимація динаміки ПС ЗІК у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; міра полінома — 4)

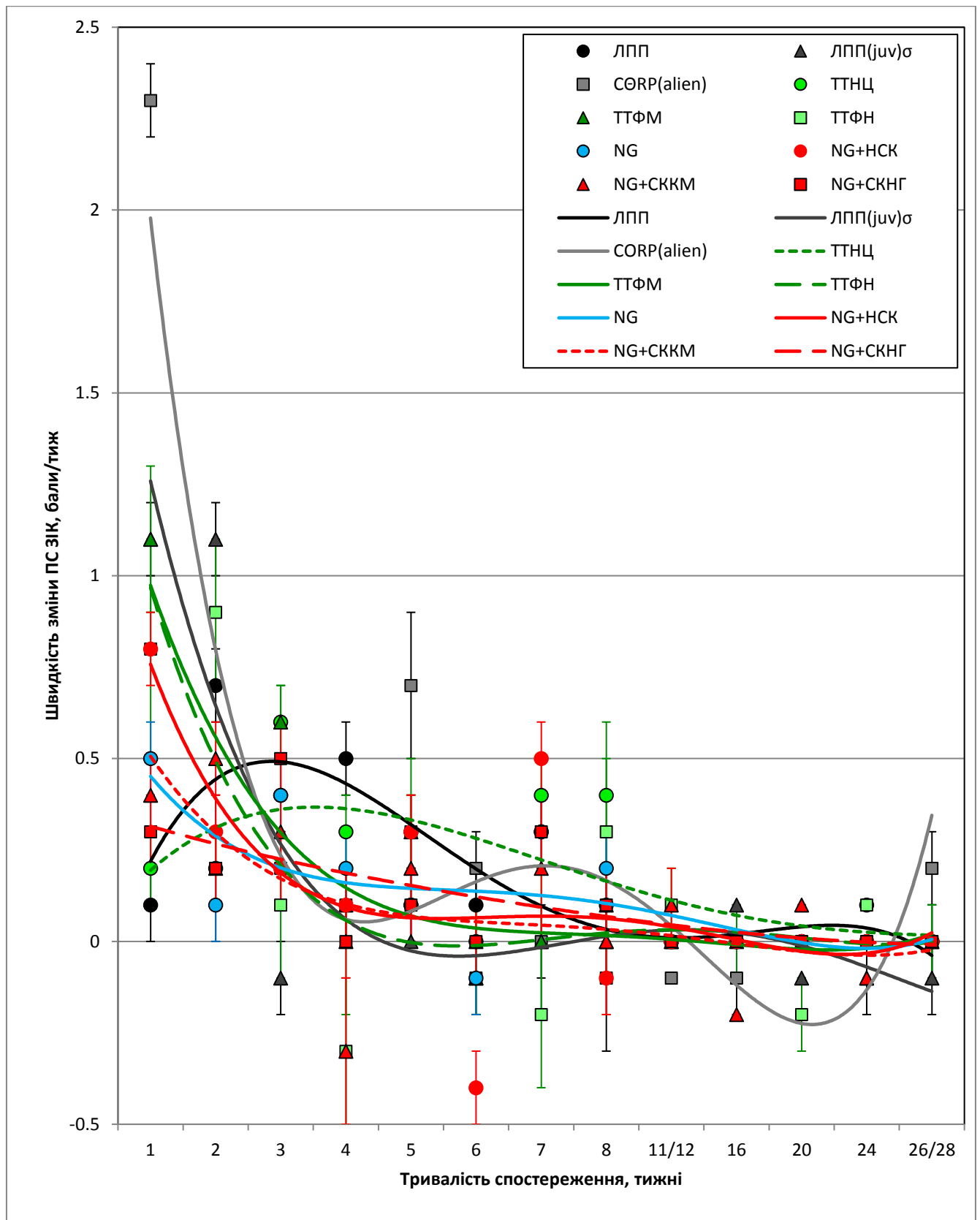


Рисунок 6 — Поліномальна апроксимація динаміки $V_{\text{ПС}}$ у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; міра полінома — 4)

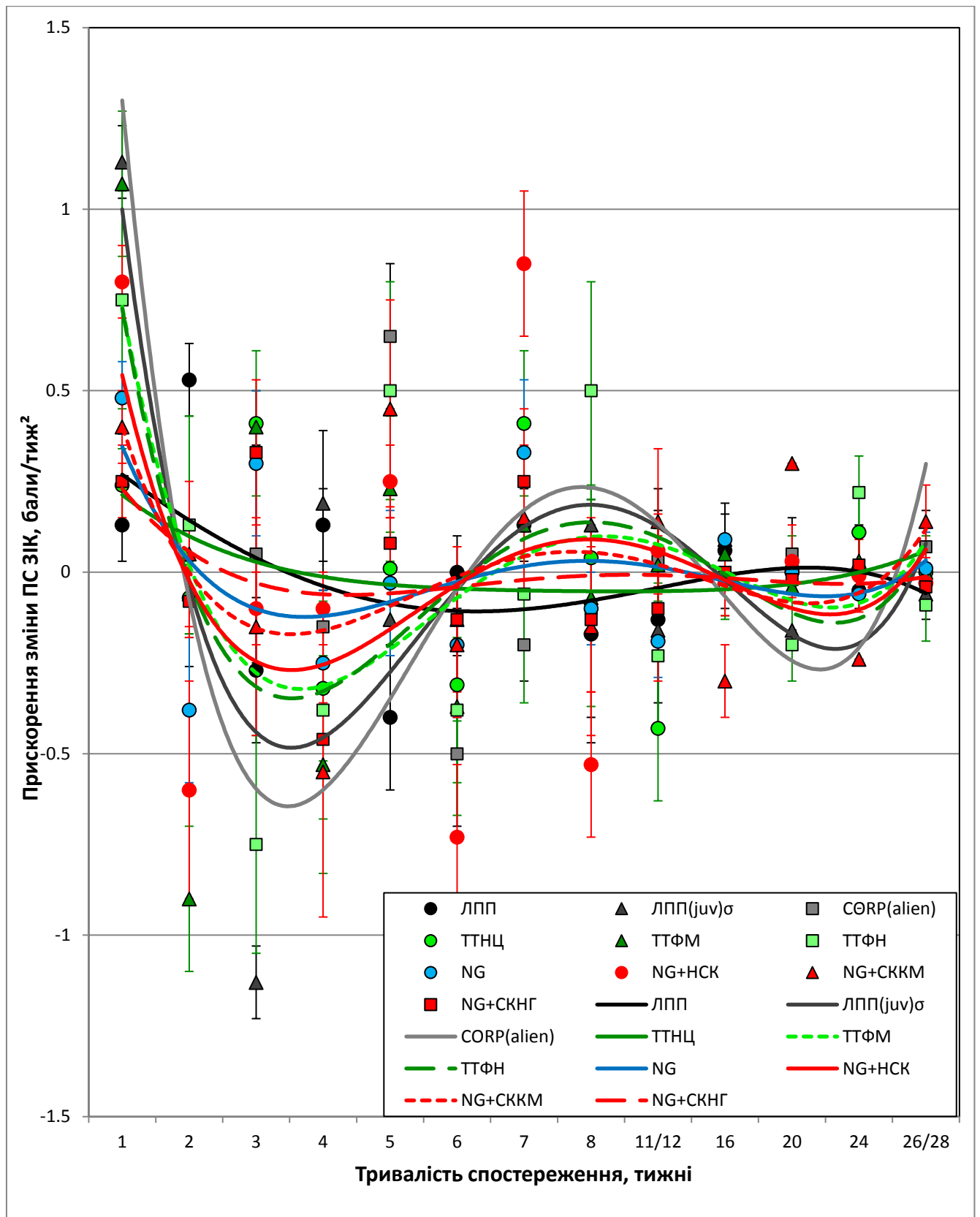


Рисунок 7 — Поліномальна апроксимація динаміка середніх значень a_{PSZK} у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; міра полінома — 4)

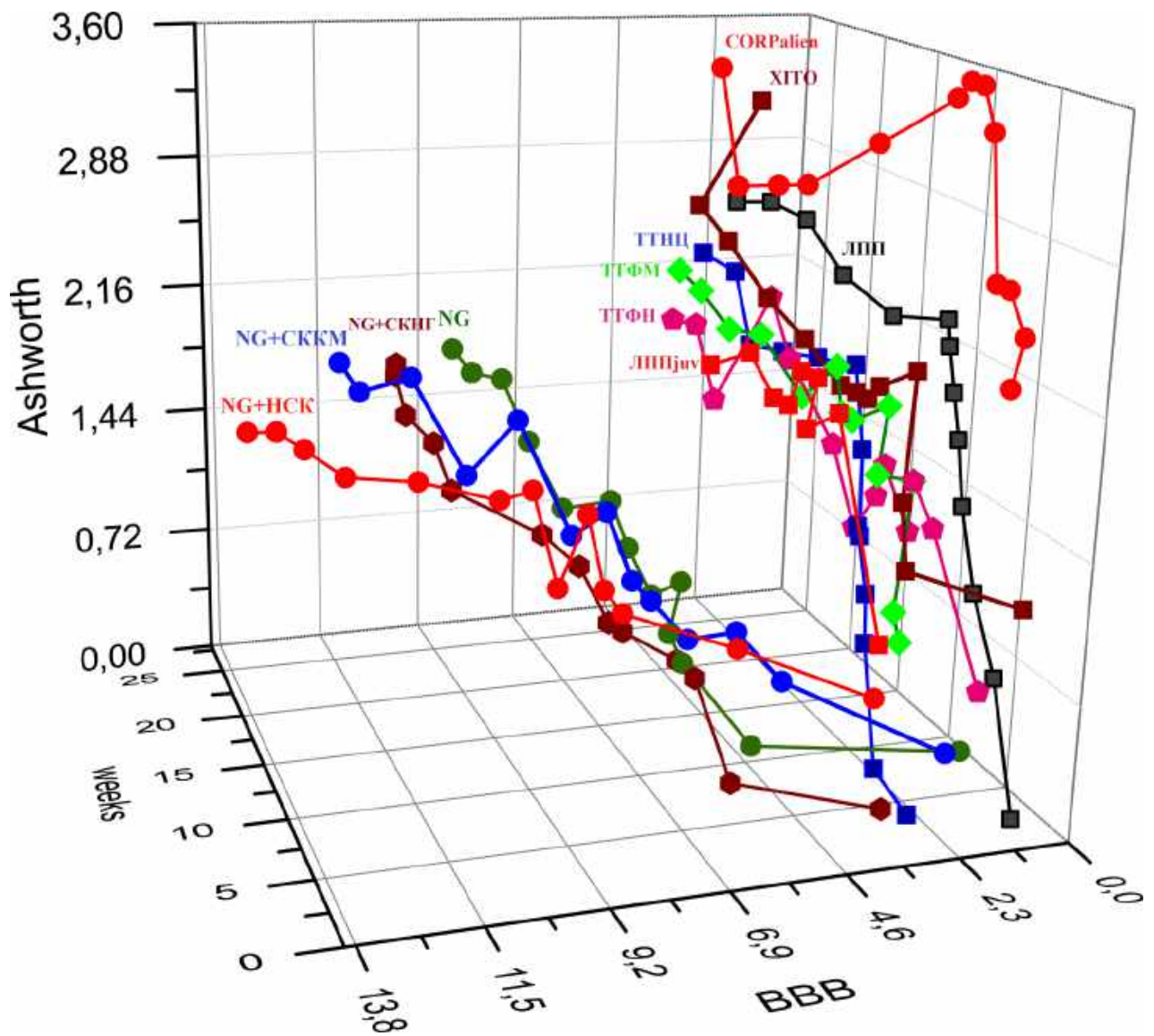


Рисунок 8 — Комплексне представлення динаміки ПФ (горизонтальна вісь, *BBB*) та ПС (вертикальна вісь, *Ashworth*) впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; тижні, *weeks*)

реляція для групи "ТТНЦ". Для індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК впродовж експерименту та на кожному з термінів спостереження характерне переважання від'ємної кореляції. Варіативність ступеню та виду кореляції у межах даного дослідження, на наш погляд, свідчить про суттєві відмінності у результативності регенераційного охоплення супраспінальними впливами популяції мотонейронів ЗІК, їхнього виживання впродовж експерименту за різних видів апробованих нейроінженерних втручань.

Використання шкали *Ashworth* в умовах низьких значень ПФ ЗІК (2–5 бала *BBB*) недостатнє для диференціювання мотивованого (залежного від

супраспінальних впливів) та мимовільного (*спастичного*) компонентів тонусу паретичних м'язів; для діапазону високих значень ПФ ЗІК (*більше 10 балів ВВВ*) характерні гіперметричні прояви спінальної дизрефлексії, що не обліковуються класичною шкалою Ashworth.

Від'ємну кореляцію між ПС та ПФ ЗІК у групі "NG+НСК" виявляли, в основному, при аналізі індивідуальних значень різних тварин на кожному з термінів спостереження, додатну — при аналізі середніх по групі значень на різних термінах спостереження.

На відміну від групи "ЛПП", у групах "NG", "NG+НСК", "NG+СККМ", "NG+СКНГ" за від'ємної кореляції індивідуальних значень ПФ та ПС ЗІК у межах кожного з термінів спостереження, виявляли сильну додатну кореляцію середніх по групах ПС та ПФ ЗІК впродовж загального періоду спостереження. За комплексного представлення даних моніторингу ПФ та ПС ЗІК у експериментальних групах (*рис. 14*), тенденція до від'ємної кореляції між цими двома показниками зберігається лише на значному масштабі розгляду.

На нашу думку, наявність від'ємної кореляції між значеннями ПФ та ПС ЗІК у динаміці спостереження свідчить про незмінність кількості мотонейронів та відповідних рухових одиниць, задіяних у реалізацію мотивованої рухової функції кінцівки; наявність додатної кореляції або відсутність кореляції свідчить про зміну у часі кількості охоплених супраспінальними впливами мотонейронів ЗІК. Отже, за незмінності кількості мотонейронів ЗІК, охоплених супраспінальними впливами, ПС та ПФ ЗІК повинні проявляти від'ємну кореляцію, що певною мірою відображено на прикладі групи "CORPALIEN". У групі "ЛПП" і, особливо, "NG" відновний процес призводить до суттєвого послаблення ("*ЛПП*") та нівелювання ("*NG*") такої кореляції. Однак, у групі "ЛПП" період суттєвого збільшення кількості рухових одиниць, що функціонують під контролем супраспінальних структур (*суттєвий приріст ПФ ЗІК*), припадає на перший місяць відновного процесу — період низьких значень ПФ ЗІК, для яких диференціювання довільного та мимовільного (*спастичного*) компонентів м'язевого тонусу неможливе (*див. вище*), що, ймовірно, й обумовлює виявлену

додатну кореляцію між ПФ та ПС ЗІК. Подальші зміни ПФ ЗІК у групі обернено пов'язані зі змінами ПС ЗІК, отже не супроводжуються значними змінами кількості функціональних рухових одиниць.

У групі "ТТНЦ" наявність від'ємної кореляції між ПФ та ПС ЗІК, верифікованої за різних варіантів формування вибірок, свідчить про значну вагу у динаміці ПФ змін мимовільного тону м'язів ЗІК і, водночас, обмежений характер регенераційного налагодження супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони ЗІК, втрату з часом певної кількості таких впливів, ймовірно, внаслідок фібротичної організації зони ЛПП.

У групі "ТТФН" і, найбільш виразно, — у групі "ТТФМ", слабкість кореляції між ПФ та ПС ЗІК на тлі ангредієнтності динаміки ПФ ЗІК свідчить про поступове суттєве зменшення кількості функціонуючих мотонейронів, що нівелює зміни ПФ та ПС ЗІК, характерні для групи "ЛПП".

У групах "NG" "NG+НСК", "NG+СККМ", "NG+СКНГ" додатна кореляція між ПФ та ПС ЗІК, особливо за межами першого місяця, тобто у діапазоні високих значень ПФ ЗІК, свідчить, *по-перше*, про недосконалість існуючого апарату клінічної верифікації рівня мимовільного тону м'язів паретичної кінцівки, *по-друге* — про можливість проспастичного ефекту відновлення супраспінальних проєкцій на мотонейрони ЗІК: регенеруючі волокна можуть виявитися джерелом паракринного розповсюдження серотоніну та норадреналіну, дія яких у певних концентраціях на неродаговані форми відповідних рецепторів (п. 1.4.2) може збільшувати збудливість денервованих мотонейронів та спастичність. Однак подальше збільшення серотонінергічного впливу на мотонейрони під час зростаючого їх охоплення регенеруючими низхідними зв'язками призводитиме до зменшення спастичності на тлі зростання залежної від кори активності паретичних м'язів.

ВИСНОВКИ

У дисертації на підставі проведеного комплексного експериментального дослідження представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми нейрохірургії — розкриття патогенезу посттравматичної спастичності та удосконалення відновного лікування травми спинного мозку.

1. Розроблена та впроваджена модель відкритого проникного ураження спинного мозку з тривалою його компресією стороннім тілом задовільно відтворює клінічну картину цього виду травми. Персистенція стороннього тіла в зоні половинного перетину спинного мозку унеможлиблює відновлення рухової функції паретичної кінцівки, потенціює спастичність (до $(3,6 \pm 0,2)$ бала *Ashworth*). Поступове усунення компресії спинного мозку у віддаленому періоді травми внаслідок зміни геометрії стороннього тіла супроводжується збільшенням рухової активності та зменшенням спастичності паретичної кінцівки.

2. Травма спинного мозку в молодому віці характеризується кращим відновленням рухової функції паретичної кінцівки у порівнянні з дорослими тваринами, супроводжується швидким збільшенням спастичності протягом перших двох тижнів, тривалим періодом стабілізації і зменшенням у віддаленому періоді до значення суттєво нижчого, ніж у тварин дорослого віку.

3. На рівні прояву посттравматичної спастичності наявне суттєве збільшення стимуляційного впливу на збуджувальні інтернейрони драглистої речовини спинного мозку, зменшення — на гальмівні інтернейрони. Враховуючи наявність мережових зв'язків між нейронами драглистої речовини та мотонейронами, в умовах спінальної травми можлива реалізація спільного патогенетичного механізму спастичності та больового синдрому — тривалого збільшення збуджувальної активності у спінальних мережах ноцицептивної системи.

4. У речовині спинного мозку, каудальніше рівня його половинного перетину, виявлено зменшення рівня мРНК триптофан-гідроксилази-2 (*інсилатерально*), везикулярного переносника моноамінів Slc18a2 (*контрлатерально*), субодиниці AMPA-рецептора глутамату Gria3 (*білатерально*). Зазначені зміни не корелюють

з рівнем рухової функції та спастичності іпсилатеральної та контрлатеральної кінцівки.

5. Розроблена та впроваджена модель мозочкової гіпотонії задовільно відтворює дефіцит збуджувального супраспінального впливу на мотонейрони спинного мозку без супутнього формування спастичності, дозволяє вивчати механізми відновлення м'язового тону, що залежать від нейропластичних перебудов топології нейрональної мережі рухової системи.

6. Протягом першого місяця трансплантація тканини фетального мозочка потенціює спастичність, зрілої нюхової цибулини — пригнічує, що корелює з медіаторною специфікою нащадків нейрогенних клітин цих двох зон інтактного мозку. Починаючи з 2-го місяця для зазначених видів тканинної трансплантації характерна стабілізація спастичності на рівні значень контрольної групи ((1,8–2,6) бала *Ashworth*).

7. Трансплантація тканини нюхової цибулини суттєво потенціює розвиток важкого больового синдрому у віддаленому періоді травми, трансплантація тканини фетального мозочка — зменшує. Це, на нашу думку, пов'язано з глутаматергічним ексайтотоксичним впливом на сенситизовані нейрони драглистої речовини тканини фетального мозочку і протилежним ГАМК-ергічним впливом тканини нюхової цибулини на вказані нейрони.

8. Ксенотрансплантація нейрогенних стовбурових клітин у поєднанні з макропористим гідрогелем забезпечує відновлення рухової функції паретичної кінцівки до рівня ~13 балів за шкалою BBB (*перевищуючи контрольні значення у 6 разів*), помірно підвищує мимовільний тонус м'язів паретичної кінцівки протягом 1–2-го тижня, починаючи з 3–4-го місяця виявляє антиспастичний ефект. Обмеження спонтанної локомоторної активності за цих умов погіршує відновлення рухової функції та пришвидшує розвиток спастичності паретичної кінцівки.

9. Ксенотрансплантація стовбурових клітин кісткового мозку в поєднанні з макропористим гідрогелем зменшує швидкість, однак суттєво продовжує приріст рухової функції паретичної кінцівки, чинить помірний антиспастичний ефект.

10. Ксенотрансплантація стовбурових клітин нервового гребеня у поєднанні з макропористим гідрогелем потенціює відновлення рухової функції протягом 1–5-го місяців, не призводить до значних змін рівня спастичності. Невідповідність статі донора та реципієнта стовбурових клітин погіршує відновлення рухової функції, посилює маніфестацію спастичності.

11. У товщі імплантованого в поєднанні зі стовбуровими клітинами гідрогелю формуються потужні розростання нервових волокон реципієнтного спинного мозку, у тому числі з морфологією, характерною для аксонів серотонінергічних нейронів. Трансплантовані клітини зберігаються у товщі гідрогелю протягом щонайменше 7 міс, диференціюючись за "нейрональним фенотипом".

12. У динаміці спостереження для відтвореного виду спінальної травми характерною є слабка додатна кореляція між середніми значеннями функції та спастичності, від'ємна кореляція — на тлі компресії спинного мозку стороннім тілом та трансплантації тканини нюхової цибулини, додатна кореляція — на тлі трансплантації стовбурових клітин у поєднанні макропористим гідрогелем, відсутність кореляції — на тлі трансплантації тканини фетального мозочка.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На підставі отриманих даних обґрунтовано доцільність усунення травматичної компресії спинного мозку у віддаленому періоді спінальної травми.
2. З метою покращення результатів відновного лікування травми спинного мозку патогенетично обґрунтованим є використання трансплантації у зону ураження макропористого гідрогелю у поєднанні зі стовбуровими клітинами кісткового мозку та нервового гребеня за умови дотримання еквістатевості донора і реципієнта трансплантованих клітин.
3. Для покращення результатів відновного нейроінженерного лікування травми спинного мозку патогенетично обґрунтованим є залучення засобів фізичної

реабілітації, зокрема ранньої мобілізації паретичної кінцівки в межах рухових патернів, звичних для довільної просторової локомоції організму.

4. З метою зменшення проявів посттравматичної спастичності доцільним є застосування трансплантації ГАМК-продукуючих клітин у комплексі з іншими засобами тканинної інженерії.

5. Зважаючи на суттєву роль ноцицептивного апарату у формуванні посттравматичної спастичності, зменшення больової аферентації спинного мозку є важливим додатковим засобом відновного лікування спінальної травми.

6. Клінічне впровадження апробованих у дослідженні новітніх видів тканинної інженерії сприятиме покращенню результатів лікування спінальної травми, виявлені особливості патогенезу та перебігу спастичності є перспективними щодо прогнозування та лікування цього ускладнення травми спинного мозку.

7. Рекомендувати використання моделі закритої травми спинного мозку щура (*патент України на корисну модель №92522 від 26.08.2014*) та синдрому мозочкової гіпотонії (*патент України на корисну модель №99511 від 10.06.2015*).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Oteir AO, Smith K, Stoelwinder JU, Cox S, Middleton JW, Jennings PA. The epidemiology of pre-hospital potential spinal cord injuries in Victoria, Australia: a six year retrospective cohort study. *Inj Epidemiol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Feb 06];3(1):1-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5065940/pdf/40621_2016_Article_89.pdf. doi: 10.1186/s40621-016-0089-0
2. Iyer NR, Wilems TS, Sakiyama-Elbert SE. Stem cells for spinal cord injury: strategies to inform differentiation and transplantation. *Biotechnol Bioeng*. 2017 Feb;114(2):245-59. doi: 10.1002/bit.26074.
3. van der Meer P, Post MWM, van Leeuwen CMC, van Kuppevelt HJM, Smit CAJ, van Asbeck FWA. Impact of health problems secondary to SCI one and five years after first inpatient rehabilitation. *Spinal Cord*. 2016 Jan;55(1):98-104. doi: 10.1038/sc.2016.103.
4. Burns AS, Lanig I, Grabljevec K, New PW, Bensmail D, Ertzgaard P, et al. Optimizing the management of disabling spasticity following spinal cord damage: The Ability Network — an international initiative. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Dec;97(12):2222-8. doi: 10.1016/j.apmr.2016.04.025.
5. Adriaansen JJE, Ruijs LEM, van Koppenhagen CF, van Asbeck FW, Snoek GJ, van Kuppevelt D, et al. Secondary health conditions and quality of life in persons living with spinal cord injury for at least ten years. *J Rehabil Med*. 2016 Nov 11;48(10):853-60. doi: 10.2340/16501977-2166.
6. Burke D, Fullen BM, Stokes D., Lennon O. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Pain*. — 2017 Jan;21(1):29-44. doi: 10.1002/ejp.905.
7. Saulino M, Guillemette S, Leier J, Hinnenthal J. Medical cost impact of intrathecal baclofen therapy for severe spasticity. *Neuromodulation*. 2015 Feb;18(2):141-9. doi: 10.1111/ner.12220.

8. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Гридїна НЯ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ, та ін. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку в експерименті. Український неврологічний журнал. 2016;4:59-66.
9. Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку. Український нейрохірургічний журнал. 2017;2:11-21.
10. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на динаміку синдрому спастичності після спінальної травми в експерименті. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;7(85):20-6. doi: 10.22141/2224-0713.7.85.2016.86913
11. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєва ІГ, Козьявкін ВІ, Галанта ОС, Цюбко ОІ, та ін. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клінічна Хірургія. 2017;4:69-73.
12. Ordikhani F, Sheth S, Zustiak SP. Polymeric particle-mediated molecular therapies to treat spinal cord injury. *Int J Pharm.* 2017 Jan 10;516(1–2):71-81. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.021.
13. Boakye M, Leigh BC, Skelly AC. Quality of life in persons with spinal cord injury: comparisons with other populations. *J Neurosurg Spine.* 2012 Sep;17(1 Suppl):29-37. doi: 10.3171/2012.6.AOSPINE1252.
14. DeVivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal Cord.* 2012 May;50(5):365-72. doi: 10.1038/sc.2011.178.
15. Geyh S, Ballert C, Sinnott A, Charlifue S, Catz A, D'Andrea Greve JM, et al. Quality of life after spinal cord injury: a comparison across six countries. *Spinal Cord.* 2013 Apr;51(4):322-26. doi: 10.1038/sc.2012.128.

16. Middleton JW, Dayton A, Walsh J, Rutkowski SB, Leong G, Duong S. Life expectancy after spinal cord injury: a 50-year study. *Spinal Cord*. 2012 Nov;50(11):803-11. doi: 10.1038/sc.2012.55.
17. Pretz CR, Kozlowski AJ, Chen Y, Charlifue S, Heinemann AW. Trajectories of life satisfaction after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Oct;97(10):1706-13. doi: 10.1016/j.apmr.2016.04.022.
18. Adams M, Cavanagh JFR. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis (ICCP): another step forward for spinal cord injury research. *Spinal Cord*. 2004 May;42(5):273-80. doi: 10.1038/sj.sc.3101597
19. Spinal cord injury [Internet]. WHO Media Centre: Fact sheet; 2013 [updated 2013 Nov; cited 2017 Jan 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/en/>.
20. Ahn H, Singh J, Nathens A, MacDonald RD, Travers A, Tallon J, et al. Pre-hospital care management of a potential spinal cord injured patient: A systematic review of the literature and evidence-based guidelines. *J Neurotrauma*. 2011 Aug;28(8):1341-61. doi: 10.1089/neu.2009.1168.
21. Singh A., Tetreault L., Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol*. 2014 Sep 23;6:309-31. doi: 10.2147/CLEP.S68889.
22. Kurtzke JF. Epidemiology of spinal cord injury. *Exp Neurol*. 1975 Sep;48(3 pt. 2):163-236.
23. DeVivo MJ, Fine PR, Maetz HM, Stover SL. Prevalence of spinal cord injury: a reestimation employing life table techniques. *Arch Neurol*. 1980 Nov;37(11):707-8.
24. Chamberlain JD, Meier S, Mader L, von Groote PM, Brinkhof MW. Mortality and longevity after a spinal cord injury: systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2015;44(3):182-98. doi: 10.1159/000382079.
25. Holtz A, Levi R. *Spinal cord injury*. Oxford: Oxford University Press; 2010. 336 p.
26. Frankel HL, Coll JR, Charlifue SW, Whiteneck GG, Gardner BP, Jamous MA, et al. Long term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. *Spinal Cord*. 1998 Apr;36(4):266-74.

27. Sekhon LHS, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Dec 15;26(24 Suppl):S2-12.
28. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
29. 2016 World population data sheet with a special focus on human needs and sustainable resources. Population Reference Bureau [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 15];1-22. Available from: <http://prb.org/Publications/Datasheets/2016/2016-world-population-data-sheet.aspx>.
30. The top 10 causes of death. WHO Media Centre. Fact sheet [Internet]. 2012 [cited 2016 Nov 15];310. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
31. Download the raw data files of the WHO Mortality Database. WHO Programmes [Internet]. 2012 [cited 2016 Nov 15];310. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en.
32. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncology* [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 15]; Available from: <http://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2588797>.
33. Global Health Observatory (GHO) data. WHO Data. [Internet]. 2012 [cited 2016 Nov 15]; Available from: http://who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/ncd_total/en.
34. Central intelligence agency. The world factbook. 2017 [updated 2016 Jan; cited 2017 Jun 15]. Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/xx.html>.
35. Steeves JD. Bench to bedside: challenges of clinical translation. *Prog Brain Res*. 2015;218:227-39. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.12.008.
36. Belegu V, Oudega M, Gary DS, McDonald JW. Restoring function after spinal cord injury: promoting spontaneous regeneration with stem cells and activity-based therapies. *Neurosurg Clin N Am*. 2007 Jan;18(1):143-68.

37. Field-Fote E, editor. *Spinal Cord Injury Rehabilitation*. Philadelphia, PA: F.A. Davis; 2009. Chapter 1, Field-Fote E, Spinal cord injury: an overview; p. 3-20.
38. Слин'ко ЄІ. Ургентна нейрохірургічна допомога при ускладненій хребетно-спинномозковій травмі на Україні. *Український нейрохірургічний журнал*. 2005;3:63-74.
39. Oliveri RS, Bello S, Biering-Sørensen F. Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: systematic review with meta-analyses of rat models. *Neurobiol Dis*. 2014 Feb;62:338-53. doi: 10.1016/j.nbd.2013.10.014.
40. Krueger H, Noonan VK, Trenaman LM, Joshi P, Rivers CS. The economic burden of traumatic spinal cord injury in Canada. *Chronic Dis Inj Can*. 2013 Jun;33(3):113-22.
41. Цимбалюк ВІ, Лузан БМ, Дмитерко ІІ, Марущенко МО, Медведєв ВВ, Троян ОІ; за ред. Цимбалюка ВІ. *Нейрохірургія: Підручник*. Вінниця: Нова Книга; 2011. 304 с.
42. Цимбалюк ВІ, Петрів ТІ. *Шкали в нейрохірургії: Навч. посібник*. Київ: Задруга; 2015. 236 с.
43. Ahuja C, Fehlings M. Concise review: bridging the gap: novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Jul;5(7):914-24. doi: 10.5966/sctm.2015-0381.
44. Wilson JR, BSc LT, Aarabi B, Anderson PA, Arnold PM, Brodke DS, et al. Guidelines for the management of patients with spinal cord injury: the optimal timing of decompression. *Neurosurgery*. 2016 Aug;63(1 Suppl):172. doi: 10.1227/01.neu.0000489750.82285.7f.
45. Hwang M, Zebracki K, Chlan KM, Vogel LC. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury. *J Spinal Cord Medicine*. 2014 Mar;37(2):171-8. doi: 10.1179/2045772313Y.0000000150.
46. Hector SM, Biering-Sørensen T, Krassioukov A, Biering-Sørensen F. Cardiac arrhythmias associated with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2013 Nov;36(6):591-9. doi: 10.1179/2045772313Y.0000000114.

47. New PW, Currie KE. Development of a comprehensive survey of sexuality issues including a self-report version of the international spinal cord injury sexual function basic data sets. *Spinal Cord*. 2016 Aug;54(8):584-91. doi: 10.1038/sc.2015.216.
48. Partida E, Mironets E, Hou S, Tom VJ. Cardiovascular dysfunction following spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2016 Feb;11(2):189-94. doi: 10.4103/1673-5374.177707.
49. Savage KE, Oleson CV, Schroeder GD, Sidhu GS, Vaccaro AR. Neurogenic fever after acute traumatic spinal cord injury: a qualitative systematic review. *Global Spine J*. 2016 Sep;6(6):607-14. doi: 10.1055/s-0035-1570751.
50. Wu J, Stoica BA, Luo T, Sabirzhanov B, Zhao Z, Guanciale K, et al. Isolated spinal cord contusion in rats induces chronic brain neuroinflammation, neurodegeneration, and cognitive impairment: Involvement of cell cycle activation. *Cell Cycle*. 2014;13(15):2446-58. doi: 10.4161/cc.29420.
51. Цымбалюк ВИ, Медведев ВВ. Спинной мозг. Элегия надежды: Монография. Винница: Нова Книга; 2010. 944 с.
52. Dray C, Rougon G, Debarbieux F. Quantitative analysis by in vivo imaging of the dynamics of vascular and axonal networks in injured mouse spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Jun 9;106(23):9459-64. doi: 10.1073/pnas.0900222106.
53. Ng MT, Stammers AT, Kwon BK. Vascular disruption and the role of angiogenic proteins after spinal cord injury. *Transl Stroke Res*. 2011 Dec;2(4):474-91. doi: 10.1007/s12975-011-0109-x.
54. Volpato FZ, Führmann T, Migliaresi C, Hutmacher DW, Dalton PD. Using extracellular matrix for regenerative medicine in the spinal cord. *Biomaterials*. 2013 Jul;34(21):4945-55. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.057.
55. Moghaddam A, Child C, Bruckner T, Gerner HJ, Daniel V, Biglari B. Posttraumatic inflammation as a key to neuroregeneration after traumatic spinal cord injury. *Int J Mol Sci*. 2015 Apr 9;16(4):7900-16. doi: 10.3390/ijms16047900.
56. Siebert JR, Eade AM, Osterhout DJ. Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles. *BioMed Research International* [Internet]. 2015 [cited 2016 Nov

- 20];2015:752572. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/752572>. doi: 10.1155/2015/752572.
57. Tsintou M, Dalamagkas K, Seifalian AM. Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach. *Neural Regen Res*. 2015 May;10(5):726-42. doi: 10.4103/1673-5374.156966.
58. Garcia E, Aguilar-Cevallos J, Silva-Garcia R, Ibarra A. Cytokine and growth factor activation in vivo and in vitro after spinal cord injury. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 20];2016:9476020. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/9476020>, doi: 10.1155/2016/9476020.
59. Kjell J., Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. *Dis Model Mech*. 2016 Oct 1;9(10):1125-37. doi: 10.1242/dmm.025833
60. Falci SP, Indeck C, Lammertse DP. Posttraumatic spinal cord tethering and syringomyelia: surgical treatment and long-term outcome. *J Neurosurg Spine*. 2009 Oct;11(4):445-60. doi: 10.3171/2009.4.SPINE09333.
61. Ramer MS. Endogenous neurotrophins and plasticity following spinal deafferentation. *Exp Neurol*. 2012 May;235(1):70-7. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.12.021.
62. Wang Y, Li WY, Li ZG, Guan LX, Deng LX. Transcriptional and epigenetic regulation in injury-mediated neuronal dendritic plasticity. 2017 Feb;33(1):85-94. doi: 10.1007/s12264-016-0071-4.
63. Young W. Spinal cord regeneration. *Cell Transplantation*. 2014;23(4-5):573-611. doi: 10.3727/096368914X678427.
64. Rao SNR, Pearse DD. Regulating axonal responses to injury: the intersection between signaling pathways involved in axon myelination and the inhibition of axon regeneration. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2016 Jun 8 [cited 2016 Nov 25];9:33. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2016.00033/full>. doi: 10.3389/fnmol.2016.00033.
65. O'Malley AM, Shanley DK, Kelly AT, Barry DS. Towards an understanding of semaphorin signalling in the spinal cord. *Gene*. 2014 Dec 15;553(2):69-74. doi: 10.1016/j.gene.2014.10.005.

66. Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord*. 2004;42(7):383-95. doi: 10.1038/sj.sc.3101603.
67. Florman JE, Duffau H, Rughani AI. Lower motor neuron findings after upper motor neuron injury: insights from postoperative supplementary motor area syndrome. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 Mar 18 [cited 2016 Nov 25];7:85. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00085/full>. doi: 10.3389/fnhum.2013.00085.
68. Sidhu GS, Ghag A, Prokuski V, Vaccaro AR, Radcliff KE. Civilian gunshot injuries of the spinal cord: a systematic review of the current literature. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Dec;471(12):3945-55. doi: 10.1007/s11999-013-2901-2.
69. Lipschitz R, Block J. Stab wounds of the spinal cord. *Lancet*. 1962 Jul 28;2(7248):169-72.
70. Shahlaie K, Chang DJ, Anderson JN. Nonmissile penetrating spinal injury. Case report and review of the literature. *J Neurosurg Spine*. 2006 May;4(5):400-8.
71. McCaughey EJ, Purcell M, Barnett SC, Allan DB. Spinal cord injury caused by stab wounds: incidence, natural history, and relevance for future research. *J Neurotrauma*. 2016 Aug 1;33(15):1416-21. doi: 10.1089/neu.2015.4375.
72. de Barros Filho TE, Cristante AF, Marcon RM, Ono A, Bilhar R. Gunshot injuries in the spine. *Spinal Cord*. 2014 Jul;52(7):504-10. doi: 10.1038/sc.2014.56.
73. Wohltmann CD, Franklin GA, Boaz PW, Luchette FA, Kearney PA, Richardson JD, et al. A multicenter evaluation of whether gender dimorphism affects survival after trauma. *Am J Surg*. 2001 Apr;181(4):297-300.
74. Lavelle WF, Carl AL. From advanced imaging... When a broken pencil is more than just a broken pencil. *Spine J*. 2005 Jul-Aug;5(4):473-4.
75. Peacock WJ, Shrosbee RD, Key AG. A review of 450 stab wounds of the spinal cord. *S Afr Med J*. 1977 Jun 25;51(26):961-4.
76. Burney RE, Maio RF, Maynard F, Karunas R. Incidence, characteristics, and outcome of spinal cord injury at trauma centers in North America. *Arch. Surg*. 1993 May;128(5):596-609.

77. Moyed S, Shanmuganathan K, Mirvis ST, Bethel A, Rothman M. MR imaging of penetrating spinal trauma. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Nov;173(5):1387-91.
78. Blair JA, Patzkowski JC, Schoenfeld AJ, Cross Rivera JD, Grenier ES, Lehman RA, et al. Are spine injuries sustained in battle truly different? *Spine J*. 2012 Sep;12(9):824-9. doi: 10.1016/j.spinee.2011.09.012.
79. Güzelküçük Ü, Demir Y, Kesikburun S, Aras B, Yavuz F, Yaşar E, et al. Spinal cord injury resulting from gunshot wounds: a comparative study with non-gunshot causes. *Spinal Cord*. 2016 Sep;54(9):737-41. doi: 10.1038/sc.2016.29.
80. Поліщук МЄ, Старча ВІ, Слинько ЄІ, Завальнюк АХ. Вогнепальні ушкодження центральної нервової системи. Тернопіль: ТДМУ; 2005. 184 с.
81. Поліщук МЄ, Данчин ОГ, Ісаєнко ОЛ, Ткаченко ОА, Мельник НФ, Данчин ГО, та ін. Вогнепальні поранення хребта і спинного мозку в умовах локальних війн (огляд літератури та аналіз власних спостережень). *Український нейрохірургічний журнал*. 2015;1:16-22.
82. Гурьев СО, Кравцов ДІ, Ордатій АВ, Казачков ВС. Клініко-нозологічна та клініко-анатомічна характеристика постраждалих із мінно-вибуховою травмою на ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги в умовах сучасних бойових дій на прикладі проведення антитерористичної операції на сході України. *Хірургія України*. 2016;1:7–11.
83. Karlins NL, Marmolya G, Snow N. Computed tomography for the evaluation of knife impalement injuries: case report. *J Trauma*. 1992 May;32(5):667-8.
84. Groen RJ, Kafiluddin EA, Hamburger HL, Veldhuizen EJ. Spinal cord injury with a stingray spine. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002 May;144(5):507-8. doi: 10.1007/s007010200075.
85. Karim NO, Nabors MW, Golocovsky M, Cooney FD. Spontaneous migration of a bullet in the spinal subarachnoid space causing delayed radicular symptoms. *Neurosurgery*. 1986 Jan;18(1):97-100.
86. Jones FD, Woosley RE. Delayed myelopathy secondary to retained intraspinal metallic fragment: Case report. *J Neurosurg*. 1981 Dec;55(6):979-82. doi: 10.3171/jns.1981.55.6.0979.

87. Ott K, Tarlov E, Crowell R, Papadakis N. Retained intracranial metallic foreign bodies. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1976 Jan;44(1):80-3. doi: 10.3171/jns.1976.44.1.0080.
88. McFadden JR. Tissue reactions to standard neurosurgical metallic implants. *J Neurosurg.* 1972 May;36(5):598-603. doi: 10.3171/jns.1972.36.5.0598.
89. Sights WP, Bye RJ. The fate of retained intracerebral shotgun pellets. An experimental study. *J Neurosurg.* 1970 Dec;33(6):646-53. doi: 10.3171/jns.1970.33.6.0646.
90. Jones FD, Woosley RE. Delayed myelopathy secondary to retained intraspinal metallic fragment: case report. *J Neurosurg.* 1981 Dec;55(6):979-82. doi: 10.3171/jns.1981.55.6.0979.
91. Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol.* 1952 Jun;96(3):415-95.
92. Блинков СМ, Глезер ИИ. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л.: Медицина; 1964. 472 с.
93. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol.* 2009 Apr 10;513(5):532-41. doi: 10.1002/cne.21974.
94. Lent R, Azevedo FA, Andrade-Moraes CH, Pinto AV. How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. *Eur J Neurosci.* 2012 Jan;35(1):1-9. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07923.x.
95. Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia.* 2014 Sep;62(9):1377-91. doi: 10.1002/glia.22683.
96. von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: a review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol.* 2016 Dec 15;524(18):3865-3895. doi: 10.1002/cne.24040.

97. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol.* 2013 Nov-Dec;40(6):463-71. doi: 10.3109/03014460.2013.807878.
98. Heckman CJ, Enoka RM. Motor unit. *Compr Physiol.* 2012 Oct;2(4):2629-82. doi: 10.1002/cphy.c100087.
99. Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, Dong XW, Feldman JL. Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol. Rev.* 2000 Apr;80(2):767-852.
100. Alvarez FJ, Pearson JC, Harrington D, Dewey D, Torbeck L, Fyffe RE. Distribution of 5-hydroxytryptamine-immunoreactive boutons on alpha-motoneurons in the lumbar spinal cord of adult cats. *J Comp Neurol.* 1998 Mar;393(1):69-83.
101. Liang H, Watson C, Paxinos G. Terminations of reticulospinal fibers originating from the gigantocellular reticular formation in the mouse spinal cord. *Brain Struct Funct.* 2016 Apr;221(3):1623-33. doi: 10.1007/s00429-015-0993-z.
102. du Beau A, Shakya Shrestha S, Bannatyne BA, Bannatyne BA, Jalicy SM, Linnen S, et al. Neurotransmitter phenotypes of descending systems in the rat lumbar spinal cord. *Neuroscience.* 2012 Dec 27;227:67-79. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.037.
103. Huma Z, Du Beau A, Brown C, Maxwell DJ. Origin and neurochemical properties of bulbospinal neurons projecting to the rat lumbar spinal cord via the medial longitudinal fasciculus and caudal ventrolateral medulla. *Front Neural Circuit [Internet].* 2014 Apr 28 [cited 2016 Nov 27];8:40. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2014.00040/full>. doi: 10.3389/fncir.2014.00040.
104. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. *Се.re.bellum, або мозочок: монографія.* Вінниця: Нова Книга; 2013. 272 с.
105. Heckman CJ, Gorassini MA, Bennett DJ. Persistent inward currents in motoneuron dendrites: implications for motor output. *Muscle Nerve.* 2005 Feb;31(2):135-56. doi: 10.1002/mus.20261.
106. D'Amico JM, Condliffe EG, Martins KJ, Bennett DJ, Gorassini MA. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity. *Front Int Neurosci [Internet].* 2014 May 12 [cited 2016 Nov 27];8:36. Available from:

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2014.00036/full>.

doi:

10.3389/fnint.2014.00036.

107. Hernandez-Miranda LR, Müller T, Birchmeier C. The dorsal spinal cord and hindbrain: From developmental mechanisms to functional circuits. *Dev Biol*. 2016 Oct 11. pii: S0012-1606(16)30462-6. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.10.008.

108. Bui TV, Stifani N, Panek I, Farah C. Genetically identified spinal interneurons integrating tactile afferents for motor control. *J Neurophysiol*. 2015 Dec;114(6):3050-63. doi: 10.1152/jn.00522.2015.

109. Lai HC, Seal RP, Johnson JE. Making sense out of spinal cord somatosensory development. *Development*. 2016;143(19):3434-48. doi: 10.1242/dev.139592.

110. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004 Oct;10(5):589-95. doi: 10.1191/1352458504ms1085oa.

111. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):134-9. doi: 10.1161/01.STR.0000105386.05173.5E.

112. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil*. 2006 Feb;28(4):183-91. doi: 10.1080/09638280500158422.

113. Maynard FM, Karunas RS, Waring WP 3rd. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Jul;71(8):566-9.

114. Skold C, Levi R, Seiger A. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature, severity, and location. *Phys Med Rehabil*. 1999 Dec;80(12):1548-57.

115. Walters JS, Sacks J, Othman R, Rankin AZ, Nemchausky B, Chintam R, et al. A database of self-reported secondary medical problems among VA spinal cord injury patients: its role in clinical care and management. *J Rehabil Res Dev*. 2002 Jan-Feb;39(1):53-61.

116. Malhotra S, Pandyan AD, Day CR, Jones PW, Hermens H. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured. *Clin Rehabil.* 2009 Jul;23(7):651-8. doi: 10.1177/0269215508101747.
117. Hwang M, Zebracki K, Chlan KM, Vogel LC. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2014 Mar;37(2):171-8. doi: 10.1179/2045772313Y.0000000150.
118. Holtz KA, Lipson R, Noonan VK, Kwon BK, Mills PB. The prevalence and effect of problematic spasticity following traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017 Jun;98(6):1132-1138. doi: 10.1016/j.apmr.2016.09.124.
119. Schottler J, Vogel LC, Sturm P. Spinal cord injuries in young children: a review of children injured at 5 years of age and younger. *Dev Med Child Neurol.* 2012 Dec;54(12):1138-43. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04411.x.
120. Diong J, Harvey LA, Kwah LK, Eyles J, Ling MJ, Ben M, et al. Incidence and predictors of contracture after spinal cord injury — a prospective cohort study. *Spinal Cord.* 2012 Aug;50(8):579-84. doi: 10.1038/sc.2012.25.
121. Blackstone C, O’Kane CJ, Reid E. Hereditary spastic paraplegias: membrane traffic and the motor pathway. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Jan;12(1):31-42. doi: 10.1038/nrn2946.
122. Watanabe F, Arnold WD, Hammer RE, Ghodsizadeh O, Moti H, Schumer M, et al. Pathogenesis of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6) revealed by a rat model. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013 Nov;72(11):1016-28. doi: 10.1097/NEN.0000000000000000.
123. Westerkam D, Saunders LL, Krause JS. Association of spasticity and life satisfaction after spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2011 Nov;49(9):990-4. doi: 10.1097/NEN.0000000000000000.
124. Milinis K, Young CA, Trajectories of Outcome in Neurological Conditions (TONiC) study. Systematic review of the influence of spasticity on quality of life in adults with chronic neurological conditions. *Disabil Rehabil.* 2016;38(15):1431-41. doi: 10.3109/09638288.2015.1106592.

125. Kamen L, Henney HR 3rd, Runyan J. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res*. 2008 Feb;24(2):425-39. doi: 10.1185/030079908X261113.
126. Lapeyre E, Kuks JB, Meijler WJ. Spasticity: revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments. *NeuroRehabilitation*. 2010;27(2):193-200. doi: 10.3233/NRE-2010-0596.
127. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*. 1980 Dec;30(12):1303-13.
128. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, Wood D, Van Wijck F, Burridge J, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil*. 2005 Jan 7-21;27(1-2):2-6.
129. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity — from a basic science point of view. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007 Feb;189(2):171-80. doi: 10.1111/j.1748-1716.2006.01652.x.
130. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*. 2005 May;31(5):535-51. doi: 10.1002/mus.20284.
131. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. 2005 May;31(5):552-71. doi: 10.1002/mus.20285.
132. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function : a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil*. 2005 Jan 7-21;27(1-2):7-18.
133. Sheean G, McGuire JR. Spastic hypertonia and movement disorders: pathophysiology, clinical presentation, and quantification. *PM R*. 2009 Sep;1(9):827-33. doi: 10.1016/j.pmrj.2009.08.002.
134. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Currà A, Molfetta L, et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *Biomed Res Int*[Internet]. 2014 [cited 2016 Nov 27];2014:354906. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/354906>. doi: 10.1155/2014/354906.

135. Haas BM, Bergstrom E, Jamous A, Bennie A. The inter rater reliability of the original and of the modified Ashworth scale for the assessment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1996 Sep;34(9):560-4.
136. Blackburn M, van Vliet P, Mockett SP. Reliability of measurements obtained with the modified Ashworth scale in the lower extremities of people with stroke. *Phys Ther*. 2002 Jan;82(1):25-34.
137. Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*. 1999 Oct;13(5):373-83. doi: 10.1191/026921599677595404.
138. Bakheit AM, Maynard VA, Curnow J, Hudson N, Kodapala S. The relation between Ashworth scale scores and the excitability of the α motor neurones in patients with post-stroke muscle spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 May;74(5):646-8.
139. Biering-Sørensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment : a review. *Spinal Cord*. 2006 Dec;44(12):708-22. doi: 10.1038/sj.sc.3101928.
140. Dong HW, Wang LH, Zhang M, Han JS. Decreased dynorphin A (1–17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury. *Brain Res Bull*. 2005 Oct;67(3):189-95. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.06.026.
141. Hahm SC, Yoon YW, Kim J. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alleviates spasticity after spinal contusion by inhibiting activated microglia in rats. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 May;29(4):370-81. doi: 10.1177/1545968314545172.
142. Baunsgaard CB, Nissen UV, Christensen KB, Biering-Sørensen F. Modified Ashworth scale and spasm frequency score in spinal cord injury: reliability and correlation. *Spinal Cord*. 2016 Sep;54(9):702-8. doi: 10.1038/sc.2015.230.
143. Eisen A. Electromyography in disorders of muscle tone. *Can J Neurol Sci*. 1987 Aug;14(3 Suppl):501-5.
144. Scaglioni G, Narici MV, Maffiuletti NA, Pensini M, Martin A. Effect of ageing on the electrical and mechanical properties of human soleus motor units activated by the H

- reflex and M wave. *J Physiol.* 2003 Apr 15;548(Pt 2):649-61. doi: 10.1113/jphysiol.2002.032763.
145. Millet GY, Martin V, Martin A, Vergès S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol.* 2011 Oct;111(10):2489-500. doi: 10.1007/s00421-011-1996-y.
146. Overgaard K, Nielsen OB, Flatman JA, Clausen T. Relations between excitability and contractility in rat soleus muscle: role of the Na-K pump and Na/K gradients. *J Physiol.* 1999 Jul 1;518(Pt 1):215-25.
147. Call JA, Warren GL, Verma M, Lowe DA. Acute failure of action potential conduction in mdx muscle reveals a new mechanism of contraction-induced force loss. *J Physiol.* 2013 Aug 1;591(15):3765-76. doi: 10.1113/jphysiol.2013.254656.
148. Tan AM, Chakrabarty S, Kimura H, Martin JH. Selective corticospinal tract injury in the rat induces primary afferent fiber sprouting in the spinal cord and hyperreflexia. *J Neurosci.* 2012 Sep 12;32(37):12896-908. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6451-11.2012.
149. Liu J., Li S., Li X, Klein C, Rymer WZ, Zhou P. Suppression of stimulus artifact contaminating electrically evoked electromyography. *NeuroRehabil.* 2014;34(2):381-9. doi: 10.3233/NRE-131045.
150. Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA. The hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *J Athl Train.* 2004 Jul;39(3):268-77.
151. Yates C., Garrison K., Reese N.B. Charlesworth A, Garcia-Rill E. Novel mechanism for hyper-reflexia and spasticity. *Prog Brain Res.* 2011;188:167-80. doi: 10.1016/B978-0-444-53825-3.00016-4.
152. Rayegani SM, Shojaee H, Sedighipour L, Soroush MR, Baghbani M, Amirani OB. The effect of electrical passive cycling on spasticity in war veterans with spinal cord injury. *Front Neurol.* [Internet]. 2011 Jun 20;2:39. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2011.00039/full>. doi: 10.3389/fneur.2011.00039.
153. Karakoyun A, Boyraz I, Gunduz R, Karamercan A, Ozgirgin N. Electrophysiological and clinical evaluation of the effects of transcutaneous electrical

nerve stimulation on the spasticity in the hemiplegic stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2015 Nov;27(11):3407-11. doi: 10.1589/jpts.27.3407.

154. Bandaru SP, Liu S, Waxman SG, Tan AM. Dendritic spine dysgenesis contributes to hyperreflexia after spinal cord injury. *J Neurophysiol*. 2015 Mar 1;113:1598-615. doi: 10.1152/jn.00566.2014.

155. Miura N, Watanabe T. Potential of M-wave elicited by double pulse for muscle fatigue evaluation in intermittent muscle activation by functional electrical stimulation for motor rehabilitation. *J Med Eng [Internet]*. 2016 Mar [cited 2016 Nov 28];2016:6957287. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826699>. doi: 10.1155/2016/6957287.

156. Barakat MI, Elhady W, Gouda M, Taha M, Metwaly I. Surgical management of intractable spasticity. *Eur Spine J*. 2016 Mar;25(3):928-35. doi: 10.1007/s00586-015-4326-y.

157. Cliffer KD, Tonra JR, Carson SR, Radley HE, Cavnor C, Lindsay RM, et al. Consistent repeated M- and H-wave recording in the hind limb of rats. *Muscle Nerve*. 1998 Nov;21(11):1405-13.

158. Chopek JW, Sheppard PC, Gardiner K, Gardiner PF. Serotonin receptor and KCC2 gene expression in lumbar flexor and extensor motoneurons posttransection with and without passive cycling. *J Neurophysiol*. 2015 Mar 1;113(5):1369-76. doi: 10.1152/jn.00550.2014.

159. Ellaway PH, Taylor A, Durbaba R. Muscle spindle and fusimotor activity in locomotion. *J Anat*. 2015 Aug;227(2):157-66. doi: 10.1111/joa.12299.

160. Jankowska E. On the distribution of information from muscle spindles in the spinal cord; how much does it depend on random factors? *J Anat*. 2015 Aug;227(2):184-93. doi: 10.1111/joa.12331.

161. Toda T., Ishida K., Kiyama H, Yamashita T, Lee S. Down-regulation of KCC2 expression and phosphorylation in motoneurons, and increases the number of in primary afferent projections to motoneurons in mice with post-stroke spasticity. *PLoS ONE [Internet]*. 2014 Dec 29;9(12):e114328. Available from:

- <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0114328>. doi: 10.1371/journal.pone.0114328.
162. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. *Neurology*. 2013 Jan 15;80(3 Suppl 2):S20-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827624a7.
163. Hedegaard A, Lehnhoff J, Moldovan M, Grøndahl L, Petersen NC, Meehan CF. Postactivation depression of the Ia EPSP in motoneurons is reduced in both the G127X SOD1 model of amyotrophic lateral sclerosis and in aged mice. *J Neurophysiol*. 2015 Aug;114(2):1196-210. doi: 10.1152/jn.00745.2014.
164. Mòdol L, Mancuso R, Alé A, Francos-Quijorna I, Navarro X. Differential effects on KCC2 expression and spasticity of ALS and traumatic injuries to motoneurons. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014 Jan 24;8:7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00007/full>. doi: 10.3389/fncel.2014.00007.
165. Condliffe EG, Jeffery DT, Emery DJ, Gorassini MA. Spinal inhibition and motor function in adults with spastic cerebral palsy. *J Physiol*. 2016 May;594(10):2691-705. doi: 10.1113/JP271886.
166. Wienecke J, Westerdahl AC, Hultborn H, Kiehn O, Ryge J. Global gene expression analysis of rodent motor neurons following spinal cord injury associate molecular mechanisms with development of post-injury spasticity. *J Neurophysiol*. 2010 Feb;103(2):761-78. doi: 10.1152/jn.00609.2009.
167. Brocard C., Plantier V., Boulenguez P, Liabeuf S, Bouhadfane M, Viallat-Lieutaud A, et al. Cleavage of Na⁺ channels by calpain increases persistent Na⁺ current and promotes spasticity after spinal cord injury. *Nat Med*. 2016 Apr;22(4):404-11. doi: 10.1038/nm.4061.
168. Deffit SN, Hundley HA. To edit or not to edit: regulation of ADAR editing specificity and efficiency. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2016 Jan-Feb;7(1):113-27. doi: 10.1002/wrna.1319.
169. Huntley MA, Lou M, Goldstein LD, Lawrence M, Dijkgraaf GJ, Kaminker JS, et al. Complex regulation of ADAR-mediated RNA-editing across tissues // *BMC Genomics* [Internet]. 2016 Jan 15;17:61. Available from:

- <http://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-015-2291-9>. doi: 10.1186/s12864-015-2291-9.
170. Slotkin W, Nishikura K. Adenosine-to-inosine RNA editing and human disease. *Genome Med* [Internet]. 2013 Nov 29;5(11):105. Available from: <http://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/gm508>. doi: 10.1186/gm508.
171. Tomaselli S, Locatelli F, Gallo A. The RNA editing enzymes ADARs: mechanism of action and human disease. *Cell Tissue Res*. 2014 Jun;356(3):527-32. doi: 10.1007/s00441-014-1863-3.
172. Sasaki S, Yamashita T, Hideyama T, Kwak S. Unique nuclear vacuoles in the motor neurons of conditional ADAR2-knockout mice. *Brain Res*. 2014 Mar 6;1550:36-46. doi: 10.1016/j.brainres.2014.01.006.
173. Yamashita T, Kwak S. The molecular link between inefficient GluA2 Q/R site-RNA editing and TDP-43 pathology in motor neurons of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Brain Res*. 2014 Oct 10;1584:28-38. doi: 10.1016/j.brainres.2013.12.011.
174. Sasaki S, Yamashita T, Kwak S. Autophagy in spinal motor neurons of conditional ADAR2-knockout mice: an implication for a role of calcium in increased autophagy flux in ALS. *Neurosci Lett*. 2015 Jun 26;598:79-84. doi: 10.1016/j.neulet.2015.05.025.
175. Mannion N., Arieti F., Gallo A, Keegan LP, O'Connell MA. New insights into the biological role of mammalian ADARs; the RNA editing proteins. *Biomolecules*. 2015 Sep 30;5(4):2338-62. doi: 10.3390/biom5042338.
176. Cui Y, Huang T, Zhang X. RNA editing of microRNA prevents RNA-induced silencing complex recognition of target mRNA. *Open Biol*. [Internet]. 2015 Dec;5(12):150126. Available from: <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.150126>. doi: 10.1098/rsob.150126.
177. Behm M, Ohman M. RNA editing: a contributor to neuronal dynamics in the mammalian brain. *Trends Genet*. 2016 Mar;32(3):165-75. doi: 10.1016/j.tig.2015.12.005.

178. Barbon A, Fumagalli F, Caracciolo L, Madaschi L, Lesma E, Mora C, et al. Acute spinal cord injury persistently reduces R/G RNA editing of AMPA receptors. *J Neurochem*. 2010 Jul;114(2):397-407. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06767.x.
179. Di Narzo AF, Kozlenkov A, Ge Y, Zhang B, Sanelli L, May Z, et al. Decrease of mRNA editing after spinal cord injury is caused by down-regulation of ADAR2 that is triggered by inflammatory response. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Jul 30;5:12615. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep12615>. doi: 10.1038/srep12615.
180. Barbon A, Barlati S. Glutamate receptor RNA editing in health and disease. *Biochemistry (Mosc.)*. 2011 Aug;76(8):882-9. doi: 10.1134/S0006297911080037.
181. Mantilla CB, Bailey JP, Zhan WZ, Sieck GC. Phrenic motoneuron expression of serotonergic and glutamatergic receptors following upper cervical spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2012 Mar;234(1):191-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.036.
182. Perrier JF, Rasmussen HB, Christensen RK, Petersen AV. Modulation of the intrinsic properties of motoneurons by serotonin. *Cur Pharm Des*. 2013;19(24):4371-84.
183. Nardone R, Holler Y, Thomschewski A. Serotonergic transmission after spinal cord injury. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015 Feb;122(2):279-95. doi: 10.1007/s00702-014-1241-z.
184. Arvidsson U, Cullheim S, Ulfhake B, Bennett GW, Fone KC, Cuello AC, et al. 5-Hydroxytryptamine, substance P, and thyrotropin-releasing hormone in the adult cat spinal cord segment L₇: immunohistochemical and chemical studies. *Synapse*. 1990;6(3):237-70. doi: 10.1002/syn.890060305.
185. Perrin FE, Gerber YN, Teigell M, Lonjon N, Boniface G, Bauchet L, et al. Anatomical study of serotonergic innervation and 5-HT_{1A} receptor in the human spinal cord. *Cell Death Dis*. [Internet]. 2011 Oct 13;2:e218. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219094>. doi: 10.1038/cddis.2011.98.
186. Benarroch EE. Medullary serotonergic system: organization, effects, and clinical correlations. *Neurology*. 2014 Sep 16;83(12):1104-11. doi: 10.1212/WNL.0000000000000806.
187. Murray KC, Nakae A, Stephens MJ, Rank M, D'Amico J, Harvey PJ, et al. Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on

- constitutive activity in 5-HT_{2C} receptors. *Nat Med.* 2010;16(6):694-700. doi: 10.1038/nm.2160.
188. Kong XY, Wienecke J, Hultborn H, Zhang M. Robust upregulation of serotonin 2A receptors after chronic spinal transection of rats: An immunohistochemical study. *Brain Res.* 2010 Mar 12;1320:60-8. doi: 10.1016/j.brainres.2010.01.030.
189. Murray KC, Stephens MJ, Rank M, D'Amico J, Gorassini MA, Bennett DJ. Polysynaptic excitatory postsynaptic potentials that trigger spasms after spinal cord injury in rats are inhibited by 5-HT_{1B} and 5-HT_{1F} receptors. *J Neurophysiol.* 2011 Aug;106(2):925-43. doi: 10.1152/jn.01011.2010.
190. Fukuda M, Oyama Y, Nishitarumizu A, Omura M, Nose K, Deshimaru M. Identification of an RNA element for specific coordination of A-to-I RNA editing on HTR_{2C} pre-mRNA. *Genes Cells.* 2015 Oct;20(10):834-46. doi: 10.1111/gtc.12272.
191. Ren LQ, Wienecke J, Hultborn H, Zhang M. Production of dopamine by aromatic L-amino acid decarboxylase cells after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2016 Jun 15;33(12):1150-60. doi: 10.1089/neu.2015.4037.
192. Burns CM, Chu H, Reuter SM, Hutchinson LK, Canton H, Sanders-Bush E, et al. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature.* 1997 May 15;387(6630):303-8. doi: 10.1038/387303a0.
193. Niswender C.M., Copeland S.C., Herrick-Davis K, Emeson RB, Sanders-Bush E. RNA editing of the human serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor silences constitutive activity. *J Biol Chem.* 1999 Apr 2;274(14):9472-8.
194. Ren LQ, Wienecke J, Chen M, Møller M, Hultborn H, Zhang M. The time course of serotonin 2C receptor expression after spinal transection of rats: an immunohistochemical study. *Neuroscience.* 2013 Apr 16;236:31-46. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.063.
195. Li Y, Bennet DJ. Persistent sodium and calcium currents cause plateau potentials in motoneurons of chronic spinal rats. *J Neurophysiol.* 2003;90(2):857-69. doi: 10.1152/jn.00236.2003.

196. Bruinstroop E, Cano G, VanderHorst VG, Cavalcante JC, Wirth J, Sena-Esteves M, et al. Spinal projections of the A5, A6 (locus coeruleus), and A7 noradrenergic cell groups in rats. *J Comp Neurol*. 2012 Jun 15;520(9):1985-2001. doi: 10.1002/cne.23024.
197. Szabadi E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J. Psychopharmacol*. Aug;27(8):659-93. doi: 10.1177/0269881113490326.
198. Mouchet P., Manier M., Dietl M. Feuerstein C, Berod A, Arluison M, et al. Immunohistochemical study of catecholaminergic cell bodies in the rat spinal cord. *Brain Res. Bull*. 1986 Mar;16(3):341-53.
199. Lohse MJ. The ins and outs of adrenergic signaling. *J Mol Med (Berl)*. 2015 Sep;93(9):955-62. doi: 10.1007/s00109-015-1323-x.
200. Rank MM, Murray KC, Stephens MJ, D'Amico J, Gorassini MA, Bennett DJ. Adrenergic receptors modulate motoneuron excitability, sensory synaptic transmission and muscle spasms after chronic spinal cord injury. *J Neurophysiol*. Jan;105(1):410-22. doi: 10.1152/jn.00775.2010.
201. Perez-Asoa M, Segura V, Montó F, Baretino D, Noguera MA, Milligan G, et al. The three α_1 -adrenoceptor subtypes show different spatio-temporal mechanisms of internalization and ERK1/2 phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct;1833(10):2322-33. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.013.
202. Miyazato M, Oshiro T, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N, Saito S. An α_1 -adrenoceptor blocker terazosin improves urine storage function in the spinal cord in spinal cord injured rats. *Life Sci*. 2013 Feb 7;92(2):125-30. doi: 10.1016/j.lfs.2012.11.006.
203. Ramar K, Olson EJ. Management of common sleep disorders. *Am Fam Physician*. 2013 Aug 15;88(4):231-8.
204. Lanza G, Bachmann CG, Ghorayeb I, Wang Y, Ferri R, Paulus W. Central and peripheral nervous system excitability in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2017 Mar;31:49-60. doi: 10.1016/j.sleep.2016.05.010.
205. Koo BB, Bagai K, Walters AS. Restless legs syndrome: current concepts about disease pathophysiology. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* [Internet]. 2016 Jul 22 [cited 2016 Dec 2];6:401. Available from:

<http://www.tremorjournal.org/index.php/tremor/article/view/401>.

doi:

10.7916/D83J3D2G.

206. Wienecke J, Ren LQ, Hultborn H, Chen M, Møller M, Zhang Y, et al. Spinal cord injury enables aromatic L-amino acid decarboxylase cells to synthesize monoamines. *J Neurosci*. 2014. Sep 3;34(36):11984-2000. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3838-13.2014.

207. Li Y, Li L, Stephens MJ, Zenner D, Murray KC, Winship IR, et al. Synthesis, transport, and metabolism of serotonin formed from exogenously applied 5-HTP after spinal cord injury in rats. *J Neurophysiol*. 2014 Jan;111(1):145-63. doi: 10.1152/jn.00508.2013.

208. Clineschmidt BV, Pierce JE, Lovenberg WL. Tryptophan hydroxylase and serotonin in spinal cord and brain stem before and after chronic transection. *J Neurochem*. 1971 Aug;18(8):1593-6.

209. Magnusson T. Effect of chronic transection on dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the rat spinal cord. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1973;278(1):13-22.

210. Hadjiconstantinou M, Panula P, Lackovic Z, Neff NH. Spinal cord serotonin: a biochemical and immunohistochemical study following transection. *Brain Res*. 1984 Nov 26;322(2):245-54.

211. Takeoka A, Kubasak MD, Zhong H, Roy RR, Phelps PE. Serotonergic innervation of the caudal spinal stump in rats after complete spinal transection: effect of olfactory ensheathing glia. *J Comp Neurol*. 2009 Aug 20;515(6):664-76. doi: 10.1002/cne.22080.

212. Schmidt BJ, Jordan LM. The role of serotonin in reflex modulation and locomotor rhythm production in the mammalian spinal cord. *Brain Res Bull*. 2000 Nov 15;53(5):689-710.

213. Azam B, Wienecke J, Jensen DB, Azam A, Zhang M. Spinal cord hemisection facilitates aromatic L-amino acid decarboxylase cells to produce serotonin in the subchronic but not the chronic phase. *Neural Plast*. [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 2];2015:549671. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/549671>. doi: 10.1155/2015/549671.

214. Cassam AK, Llewellyn-Smith IJ, Weaver LC. Catecholamine enzymes and neuropeptides are expressed in fibres and somata in the intermediate gray matter in chronic spinal rats. *Neuroscience*. 1997 Jun;78(3):829-41.
215. Takeoka A, Kubasak MD, Zhong H. Noradrenergic innervation of the rat spinal cord caudal to a complete spinal cord transection: effects of olfactory ensheathing glia. *Exp Neurol*. 2010 Mar;222(1):59-69. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.12.008.
216. Pinard A, Seddik R, Bettler B. GABA_B receptors: physiological functions and mechanisms of diversity. *Adv Pharmacol*. 2010;58:231-55. doi: 10.1016/S1054-3589(10)58010-4.
217. Ng CK, Kim HL, Gavande N, Yamamoto I, Kumar RJ, Mewett KN, et al. Medicinal chemistry of ρ GABA_C receptors. *Future Med Chem*. 2011 Feb;3(2):197-209. doi: 10.4155/fmc.10.286.
218. Sigel E, Steinmann ME. Structure function, and modulation of GABA_A receptors. *J. Biol. Chem*. 2012 Nov 23;287(48):40224-31. doi: 10.1074/jbc.R112.386664.
219. Yuan H, Low CM, Moody OA, Jenkins A, Traynelis SF. Ionotropic GABA and glutamate receptor mutations and human neurologic diseases. *Mol Pharmacol*. 2015 Jul;88(1):203-17. doi: 10.1124/mol.115.097998.
220. Wang Y, Liu C, Guo QL, Yan JQ, Zhu XY, Huang CS, et al. Intrathecal 5-azacytidine inhibits global DNA methylation and methyl-CpG-binding protein 2 expression and alleviates neuropathic pain in rats following chronic constriction injury. *Brain Res*. 2011 Oct 18;1418:64-9. doi: 10.1016/j.brainres.2011.08.040.
221. Wang Y, Lin ZP, Zheng HZ, Zhang S, Zhang ZL, Chen Y, et al. Abnormal DNA methylation in the lumbar spinal cord following chronic constriction injury in rats. *Neurosci. Lett*. 2016 Jan 1;610:1-5. doi: 10.1016/j.neulet.2015.10.048.
222. Boulenguez P, Liabeuf S, Bos R, Bras H, Jean-Xavier C, Brocard C, et al. Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury. *Nat Med*. 2010 Mar;16(3):302-7. doi: 10.1038/nm.2107.
223. Bos R, Sadlaoud K, Boulenguez P, Buttigieg D, Liabeuf S, Brocard C, et al. Activation of 5-HT_{2A} receptors upregulates the function of the neuronal K-Cl

- cotransporter KCC2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Jan 2;110(1):348-53. doi: 10.1073/pnas.1213680110.
224. Gackière F, Vinay L. Serotonergic modulation of post-synaptic inhibition and locomotor alternating pattern in the spinal cord. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2014 Aug 28 [cited 2016 Dec 7];8:102. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2014.00102/full>. doi: 10.3389/fncir.2014.00102.
225. Cote MP, Gandhi S, Zambrotta M, Houle JD. Exercise modulates chloride homeostasis after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2014 Jul 2;34(27):8976-87. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0678-14.2014.
226. Jiang YQ, Zaaami B, Martin JH. Competition with primary sensory afferents drives remodeling of corticospinal axons in mature spinal motor circuits. *J Neurosci*. 2016 Jan 6;36(1):193-203. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3441-15.2016.
227. Brown A, Weaver LC. The dark side of neuroplasticity. *Exp Neurol*. 2012 May;235(1):133-41. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.11.004.
228. Dietz V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: positive and negative effects. *Exp Neurol*. 2012 May;235(1):110-5. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.04.007.
229. Wolpaw JR. Spinal cord plasticity in acquisition and maintenance of motor skills. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007 Feb;189(2):155-69.
230. Tahayori B, Kocejka DM. Activity-dependent plasticity of spinal circuits in the developing and mature spinal cord. *Neural Plasticity* [Internet]. 2012 [cited 2016 Dec 8];2012:964843. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/np/2012/964843>. doi: 10.1155/2012/964843.
231. Raineteau O. Plastic responses to spinal cord injury. *Behav Brain Research*. 2008 Sep 1;192(1):114-23. doi: 10.1016/j.bbr.2008.02.017.
232. Edgerton VR, Courtine G, Gerasimenko YP, Lavrov I, Ichiyama RM, Fong AJ, et al. Training locomotor networks. *Brain Res Rev* 2008 Jan;57(1):241-54. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.09.002.

233. Tan AM, Waxman SG. Spinal cord injury, dendritic spine remodeling, and spinal memory mechanisms. *Exp Neurol.* 2012 May;235(1):142-51. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.08.026.
234. Baker SN. The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. *J Physiol.* 2011 Dec 1;589(Pt 23):5603-12. doi: 10.1113/jphysiol.2011.215160.
235. Oudega M, Perez MA. Corticospinal reorganization after spinal cord injury. *J Physiol.* 2012 Aug 15;590(16):3647-63. doi: 10.1113/jphysiol.2012.233189.
236. Kupcova Skalnikova H, Navarro R, Marsala S, Hrabakova R, Vodicka P, Gadher SJ, et al. Signaling proteins in spinal parenchyma and dorsal root ganglion in rat with spinal injury-induced spasticity. *J Proteomics.* 2013 Oct 8;91:41-57. doi: 10.1016/j.jprot.2013.06.028.
237. Christensen MD, Hulsebosch C. Chronic central pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 1997 Aug;14(8):517-37. doi: 10.1089/neu.1997.14.517.
238. Finnerup NB, Norrbrink C, Trok K, Piehl F, Johannesen IL, Sørensen JC, et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain.* 2014 Jan;15(1):40-8. doi: 10.1016/j.jpain.2013.09.008.
239. January AM, Zebracki K, Chlan KM, Vogel LC. Mental health and risk of secondary medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury / //Top spinal Cord Inj Rehabil. 2014 Winter;20(1):1-12. doi: 10.1310/sci2001-1.
240. Szucs P, Luz LL, Lima D, Safronov BV. Local axon collaterals of lamina I projection neurons in the spinal cord of young rats. *J Comp Neurol.* 2010 Jul 15;518(14):2645-65. doi: 10.1002/cne.22391.
241. Bráz JM, Basbaum AI. Triggering genetically-expressed transneuronal tracers by peripheral axotomy reveals convergent and segregated sensory neuron-spinal cord connectivity. *Neuroscience.* 2009 Nov 10;163(4):1220-32. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.07.051.
242. Kato G., Kosugi M, Mizuno M, Strassman AM. Three-dimensional organization of local excitatory and inhibitory inputs to neurons in laminae III–IV of the spinal dorsal horn. 2013 Nov 15;591(22):5645-60. doi: 10.1113/jphysiol.2013.256016.

243. Jankowska E, Slawinska U, Hammar I. On organization of a neuronal network in pathways from group II muscle afferents in feline lumbar spinal segments. *J Physiology*. 2002 Jul 1;542(Pt 1):301-14.
244. Bannatyne BA, Edgley SA, Hammar I, Jankowska E, Maxwell DJ. Differential projections of excitatory and inhibitory dorsal horn interneurons relaying information from group II muscle afferents in the cat spinal cord. *J Neurosci*. 2006 Mar 15;26(11):2871-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5172-05.2006.
245. Al-Khater KM, Kerr R, Todd AJ. A quantitative study of spinothalamic neurons in laminae I, III, and IV in lumbar and cervical segments of the rat spinal cord. *J Comp Neurol*. 2008 Nov 1;511(1):1-18. doi: 10.1002/cne.21811.
246. Li J, Kritzer E, Ford NC, Arbabi S, Baccei ML. Connectivity of pacemaker neurons in the neonatal rat superficial dorsal horn. *J Comp Neurol*. 2015 May 1;523(7):1038-53. doi: 10.1002/cne.23706.
247. Spitzer NC. Neurotransmitter Switching? No Surprise. *Neuron*. 2015 Jun 3;86(5):1131-44. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.028.
248. Borodinsky LN, Belgacem YH. Crosstalk among electrical activity, trophic factors and morphogenetic proteins in the regulation of neurotransmitter phenotype specification. *J Chem Neuroanat*. 2016 Apr;73:3-8. doi: 10.1016/j.jchemneu.2015.12.001.
249. Ward AB, Kadies M. The management of pain in spasticity. *Disabil Rehabil*. 2002 May 20;24(8):443-53. doi: 10.1080/09638280110108878.
250. Fryer G, Morris T, Gibbons P. Paraspinal muscles and intervertebral dysfunction: part one. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004 May;27(4):267-74. doi: 10.1016/j.jmpt.2004.02.006.
251. Fryer G, Morris T, Gibbons P. Paraspinal muscles and intervertebral dysfunction: part two. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004 Jun;27(5):348-5. doi: 10.1016/j.jmpt.2004.04.008.
252. van der Hulst M, Vollenbroek-Hutten MM, Rietman JS, Schaake L, Groothuis-Oudshoorn KG, Hermens HJ. Back muscle activation patterns in chronic low back pain

- during walking: a “guarding” hypothesis. *Clin J Pain*. 2010 Jan;26(1):30-7. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181b40eca.
253. van der Hulsta M, Vollenbroek-Hutten MM, Rietman JS, Hermens HJ. Lumbar and abdominal muscle activity during walking in subjects with chronic low back pain: support of the “guarding” hypothesis? *J Electromyogr Kinesiol*. 2010 Feb;20(1):31-8. doi: 10.1016/j.jelekin.2009.03.009.
254. Ghamkhar L, Kahlaee AH. Trunk muscles activation pattern during walking in subjects with and without chronic low back pain: a systematic review. *PM R*. 2015 May;7(5):519-26. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.01.013.
255. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907.
256. Beith ID. Reflex control of ipsilateral and contralateral paraspinal muscles. *Exp Brain Res*. 2012 May;218(3):433-40. doi: 10.1007/s00221-012-3032-9.
257. Leung, AK, Sigalet DL. Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician*. 2003 Jun 1;67(11):2321-6.
258. Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician*. 2008 Apr 1;77(7):971-8.
259. Shahnawaz M, van der Westhuizen LR, Gledhill RF. Episodic cervical dystonia associated with gastro-oesophageal reflux. A case of adult-onset Sandifer syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2001 Dec;103(4):212-5.
260. Frankel EA, Shalaby TM, Orenstein SR. Sandifer syndrome posturing: relation to abdominal wall contractions, gastroesophageal reflux, and fundoplication. *Dig Dis Sci*. 2006 Apr;51(4):635-40.
261. Bone fracture [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia [updated 2016 Dec 5; cited 2016 Dec 10]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Bone_fracture.
262. Beltran MJ, Mitchell PM, Collinge CA. Posterior to anteriorly directed screws for management of talar neck fractures. *Foot Ankle Int*. 2016 Oct;37(10):1130-1136. doi: 10.1177/1071100716655434.

263. Перелом кости [Интернет]. Википедия — свободная энциклопедия [изменено 2016 Dec 8; цитировано 2016 Дек. 10]. Доступно на: https://ru.wikipedia.org/wiki/Перелом_кости.
264. Vincent J, Thomas K, Mathew O. An improved clinical method for detecting meningeal irritation. *Arch Dis Child*. 1993 Feb;68(2):215-8.
265. Gaieski DF, Nathan BR, O'Brien NF. Emergency neurologic life support: meningitis and encephalitis. *Neurocrit Care*. 2015 Dec;23 Suppl 2:S110-8. doi: 10.1007/s12028-015-0165-2.
266. van Samkar A, Brouwer MC, Schultsz C, van der Ende A, van de Beek D. Streptococcus suis meningitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 Oct 27 [cited 2016 Dec 10];9(10):e0004191. Available from: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004191>. doi: 10.1371/journal.pntd.0004191.
267. Ashikari Y., Kobayashi S., Tago A, Yoneyama M, Ito M, Fukuda K, et al. A case of Guillain–Barre syndrome with meningeal irritation. *Brain Dev*. 2016 Jan;38(1):163-6. doi: 10.1016/j.braindev.2015.06.001.
268. Albayram S, Asik M, Hasiloglu ZI, Dikici AS, Erdemli HE, Altintas A. Pathological contrast enhancement of the oculomotor and trigeminal nerves caused by intracranial hypotension syndrome. *Headache*. 2011 May;51(5):804-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01825.x.
269. van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical Features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351(18):1849-59. doi: 10.1056/NEJMoa040845.
270. Ashikari Y., Kobayashi S., Tago A, Yoneyama M, Ito M, Fukuda K, et al. A case of Guillain–Barre syndrome with meningeal irritation. *Brain Dev*. 2016 Jan;38(1):163-6. doi: 10.1016/j.braindev.2015.06.001.
271. Jafri MS. Mechanisms of myofascial pain. *Int Sch Res Notices* [Internet]. 2014;2014. pii: 523924. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/523924/>. doi: 10.1155/2014/523924.

272. Khalifeh M, Mehta K, Varguise N, Suarez-Durall P, Enciso R. Botulinum toxin type A for the treatment of head and neck chronic myofascial pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2016 Dec;147(12):959-973.e1. doi: 10.1016/j.adaj.2016.08.022.
273. Bendtsen L, Ashina S, Moore A, Steiner TJ. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. *Eur J Pain.* 2016 Feb;20(2):166-75. doi: 10.1002/ejp.748.
274. Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M, Oliviero A, Di Lazzaro V, Tonali PA, et al. Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clin Neurophysiol.* 2001 Sep;112(9):1633-41.
275. Sindou M. Microsurgical DREZotomy (MDT) for pain, spasticity, and hyperactive bladder: a 20-year experience. *Acta Neurochir (Wien).* 1995;137(1-2):1-5.
276. Цимбалюк ВІ, Ямінський ЮЯ. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку. Київ: Авіцена; 2009. 248 с.
277. Pinter M, Gerstenbrand F, Dimitrijevic M. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbo-sacral cord: 3. Control of spasticity. *Spinal Cord.* 2000 Sep;38(9):524-31.
278. Dashtipour K, Chen JJ, Walker HW, Lee MY. Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for adult upper limb spasticity. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Mar;94(3):229-38. doi: 10.1097/PHM.0000000000000208.
279. Choi JG, Shin JH, Kim BR. Botulinum toxin a injection into the subscapularis muscle to treat intractable hemiplegic shoulder pain. *Ann Rehabil Med.* 2016 Aug;40(4):592-9. doi: 10.5535/arm.2016.40.4.592.
280. Han ZA, Song DH, Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Ann Neurol.* Apr;79(4):569-78. doi: 10.1002/ana.24605.
281. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnobotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the doubleblind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010 Jun;50(6):921-36. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.

282. Negro A, Curto M, Lionetto L, Giamberardino MA, Martelletti P. Chronic migraine treatment: from onabotulinumtoxinA onwards. *Expert Rev Neurother*. 2016 Oct;16(10):1217-27. doi: 10.1080/14737175.2016.1200973.
283. Guardiani E, Sadoughi B, Blitzer A, Sirois D. A new treatment paradigm for trigeminal neuralgia using botulinum toxin type A. *Laryngoscope*. 2014 Feb;124(2):413-7. doi: 10.1002/lary.24286.
284. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain* [Internet]. 2014 Sep 27 [cited 2016 Dec 15];15:65. Available from: <http://www.thejournalofheadacheandpain.com/content/15/1/65>. doi: 10.1186/1129-2377-15-65.
285. Burmeister J, Holle D, Bock E, Ose C, Diener HC, Obermann M. Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical trigeminal neuralgia (BoTN): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2015 Dec 3 [cited 2016 Dec 15];16:550. Available from: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-015-1052-z>. doi: 10.1186/s13063-015-1052-z.
286. Intiso D, Basciani M, Santamato A, Intiso M, Di Rienzo F. Botulinum toxin Type A for the treatment of neuropathic pain in neuro-rehabilitation. *Toxins (Basel)*. 2015 Jun 30;7(7):2454-80. doi: 10.3390/toxins7072454.
287. Falahatkar S, Shahab E, Gholamjani Moghaddam K, Kazemnezhad E. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study. *BJU Int*. 2015 Oct;116(4):641-9. doi: 10.1111/bju.12951.
288. Lee CL, Kuo HC. Long-term efficacy and safety of repeated intravesical onabotulinumtoxinA injections plus hydrodistention in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Toxins (Basel)*. 2015 Oct 22;7(10):4283-93. doi: 10.3390/toxins7104283.

289. Graham BA, Schofield PR, Sah P, Callister RJ. Altered inhibitory synaptic transmission in superficial dorsal horn neurones in spastic and oscillator mice. *J Physiol*. 2003 Sep 15;551(Pt 3):905-16.
290. Graham BA, Brichta AM, Schofield PR, Callister RJ. Altered potassium channel function in the superficial dorsal horn of the spastic mouse. *J Physiol*. 2007 Oct 1;584(Pt 1):121-36.
291. Bennett DJ, Li Y, Siu M. Plateau potentials in sacrocaudal motoneurons of chronic spinal rats, recorded in vitro. *J Neurophysiol*. 2001 Oct;86(4):1955-71.
292. Li K, Javed E, Scura D, Hala TJ, Seetharam S, Fahnkar A, et al. Human iPS cell-derived astrocyte transplants preserve respiratory function after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2015 Sep;271:479-92. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.07.020.
293. Dougherty BJ, Gonzalez-Rothi EJ, Lee KZ, Ross HH, Reier PJ, Fuller DD. Respiratory outcomes after mid-cervical transplantation of embryonic medullary cells in rats with cervical spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2016 Apr;278:22-6. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.01.017.
294. Gill LC, Gransee HM, Sieck GC, Mantilla CB. Functional recovery after cervical spinal cord injury: role of neurotrophin and glutamatergic signaling in phrenic motoneurons. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016 Jun;226:128-36. doi: 10.1016/j.resp.2015.10.009.
295. Assunção-Silva RC, Gomes ED, Sousa N, Silva NA, Salgado AJ. Hydrogels and cell based therapies in spinal cord injury regeneration. *Stem Cells International* [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 20];2015:948040. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2015/948040>. doi: 10.1155/2015/948040.
296. Siebert JR, Eade AM, Osterhout DJ. Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles. *BioMed Res Int* [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 20];2015:752572. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/752572>. doi: 10.1155/2015/752572.

297. Tsintou M, Dalamagkas K, Seifalian AM. Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach. *Neural Regen Res*. 2015 May;10(5):726-42. doi: 10.4103/1673-5374.156966.
298. Volpato FZ, Führmann T, Migliaresi C, Hutmacher DW, Dalton PD. Using extracellular matrix for regenerative medicine in the spinal cord. *Biomaterials*. 2013 Jul;34(21):4945-55. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.057.
299. Louie DR, Eng JJ, Lam T, SCIRE Research Team. Gait speed using powered robotic exoskeletons after spinal cord injury: a systematic review and correlational study. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2015 Oct 14 [cited 2016 Dec 20];12:82. Available from: <https://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12984-015-0074-9>. doi: 10.1186/s12984-015-0074-9.
300. López-Larraz E, Pérez-Nombela S, Del-Ama AJ, Aranda J, Del-Ama AJ, Aranda J, et al. Control of an ambulatory exoskeleton with a brain-machine interface for spinal cord injury gait rehabilitation. *Front Neurosci* [Internet]. 2016 Aug 3 [cited 2016 Dec 20];10:359. Available from: <https://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2016.00359/full>. doi: 10.3389/fnins.2016.00359.
301. Miller LE, Zimmermann AK, Herbert WG. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta-analysis. *Med Devices (Auckl)*. 2016 Mar 22;9:455-66. doi: 10.2147/MDER.S103102.
302. Lin XY, Lai BQ, Zeng X, Che MT, Ling EA, Wu W, et al. Cell transplantation and neuroengineering approach for spinal cord injury treatment: a summary of current laboratory findings and review of literature. *Cell Transplantation*. 2016;25(8):1425-38. doi: 10.3727/096368916X690836.
303. Ahuja C, Fehlings M. Concise review: bridging the gap: novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Jul;5(7):914-24. doi: 10.5966/sctm.2015-0381.
304. Weishaupt N, Mason AL, Hurd C, May Z, Zmyslowski DC, Galleguillos D, et al. Vector-induced NT-3 expression in rats promotes collateral growth of injured

corticospinal tract axons far rostral to a spinal cord injury. *Neuroscience*. 2014 Jul 11;272:65-75. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.041.

305. Gao R, Li X, Xi S, Wang H, Zhang H, Zhu J, et al. Exogenous neuritin promotes nerve regeneration after acute spinal cord injury in rats. *Hum Gene Ther*. 2016 Jul;27(7):544-54. doi: 10.1089/hum.2015.159.

306. Hanna A, Thompson DL, Hellenbrand DJ, Lee JS, Madura CJ, Wesley MG, et al. Sustained release of Neurotrophin-3 via calcium phosphate-coated sutures promotes axonal regeneration after spinal cord injury. *J Neurosci Res*. 2016 Jul;94(7):645-52. doi: 10.1002/jnr.23730.

307. Karimi-Abdolrezaee S., Eftekharpour E., Wang J. Schut D, Fehlings MG. Synergistic effects of transplanted adult neural stem/progenitor cells, chondroitinase, and growth factors promote functional repair and plasticity of the chronically injured spinal cord. *J Neurosci*. 2010 Feb 3;30(5):1657-76. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3111-09.2010.

308. Lee JK, Zheng B. Role of myelin-associated inhibitors in axonal repair after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2012 May;235(1):33-42. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.05.001.

309. Paveliev M, Fenrich KK, Kislin M, Kuja-Panula J, Kuleskiy E, Varjosalo M, et al. HB-GAM (pleiotrophin) reverses inhibition of neural regeneration by the CNS extracellular matrix. *Sci Rep [Internet]*. 2016 Sep 27 [cited 2016 Dec 21];6:33916.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037378/pdf/srep33916.pdf>. doi: 10.1038/srep33916.

310. Цимбалюк ВІ, Носов АТ, Чеботарьова ЛЛ, Малишева ТА, Ямінський ЮЯ. Порівняльна характеристика морфофункціональних показників при трансплантації ембріональної нервової тканини після важкого забою і повного розриву спинного мозку. *Трансплантологія*. 2004;6(2):18-24.

311. Kaneko A, Matsushita A, Sankai Y. A 3D nanofibrous hydrogel and collagen sponge scaffold promotes locomotor functional recovery, spinal repair, and neuronal regeneration after complete transection of the spinal cord in adult rats. *Biomed Mater*.

- [Internet]. 2015 Jan 13 [cited 2016 Dec 21];10(1):015008. Available from: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-6041/10/1/015008/meta;jsessionid=ECBE78A7B4503A9CEE5AFA47FC5D2F1A.c2.iopscience.cld.iop.org>. doi: 10.1088/1748-6041/10/1/015008.
312. Tian L, Prabhakaran MP, Ramakrishna S. Strategies for regeneration of components of nervous system: scaffolds, cells and biomolecules. *Regen Biomater*. 2015 Mar;2(1):31-45. doi: 10.1093/rb/rbu017.
313. Muheremua A, Peng J, Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell*. 2016 Aug;48(4):328-33. doi: 10.1016/j.tice.2016.05.008.
314. Zhang Q, Yan S, You R, Kaplan DL, Liu Y, Qu J, et al. Multichannel silk protein/laminin grafts for spinal cord injury repair. *J Biomed Mater Res. A*. 2016 Dec;104(12):3045-3057. doi: 10.1002/jbm.a.35851.
315. Taylor L, Jones L, Tuszynski MH, Blesch A. Neurotrophin-3 gradients established by lentiviral gene delivery promote short-distance axonal bridging beyond cellular grafts in the injured spinal cord. *J Neurosci*. 2006 Sep 20;26(38):9713-21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0734-06.2006.
316. Chang JC, Leung M, Gokozan HN, Gygli PE, Catacutan FP, Czeisler C, et al. Mitotic events in cerebellar granule progenitor cells that expand cerebellar surface area are critical for normal cerebellar cortical lamination in mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015 Mar;74(3):261-72. doi: 10.1097/NEN.0000000000000171.
317. Marzban H, Del Bigio MR, Alizadeh J, Ghavami S, Zachariah RM, Rastegar M. Cellular commitment in the developing cerebellum. *Front Cell Neurosci*. [Internet]. 2015 Jan 12 [cited 2016 Aug 21];8:450. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00450/full>. doi: 10.3389/fncel.2014.00450.
318. Ma M, Wu W, Li Q, Li J, Sheng Z, Shi J, et al. N-myc is a key switch regulating the proliferation cycle of postnatal cerebellar granule cell progenitors. *Sci Rep*. [Internet]. 2015 Aug 4 [cited 2016 Aug 21];5:12740. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523855/>. doi: 10.1038/srep12740.

319. Leffler SR, Legué E, Aristizábal O, Joyner AL, Peskin CS, Turnbull DH. A mathematical model of granule cell generation during mouse cerebellum development. *Bull Math Biol.* 2016 May;78(5):859-78. doi: 10.1007/s11538-016-0163-3.
320. Vriend J, Ghavami S, Marzban H. The role of the ubiquitin proteasome system in cerebellar development and medulloblastoma. *Mol Brain* [Internet]. 2015 Oct 17 [cited 2016 Aug 21];8(1):64. Available from: <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-015-0155-5>. doi: 10.1186/s13041-015-0155-5.
321. Ho Y, Li X, Jamison S, Harding HP, McKinnon PJ, Ron D, et al. PERK activation promotes medulloblastoma tumorigenesis by attenuating premalignant granule cell precursor apoptosis. *Am J Pathol.* 2016 Jul;186(7):1939-51. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.03.004.
322. Dey A, Robitaille M, Remke M, Maier C, Malhotra A, Gregorieff A, et al. YB-1 is elevated in medulloblastoma and drives proliferation in Sonic hedgehog-dependent cerebellar granule neuron progenitor cells and medulloblastoma cells. *Oncogene* 2016 Aug 11;35(32):4256-68. doi: 10.1038/onc.2015.491.
323. Kilpatrick DL, Wang W, Gronostajski R, Litwack ED. Nuclear factor I and cerebellar granule neuron development: an intrinsic–extrinsic interplay. *Cerebellum.* 2012 Mar;11(1):41-9. doi: 10.1007/s12311-010-0227-0.
324. De Luca A, Cerrato V, Fuca E, Parmigiani E, Buffo A, Leto K. Sonic hedgehog patterning during cerebellar development. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Jan;73(2):291-303. doi: 10.1007/s00018-015-2065-1.
325. Семенова ВМ, Медведев ВВ, Стайно ЛП. Исследование мультипотентных свойств нейроклеток субвентрикулярной зоны эмбрионального мозга в условиях культивирования. *Проблемы криобиологии.* 2008;18(3):325-7.
326. Imai T. Construction of functional neuronal circuitry in the olfactory bulb. *Semin. Cell Develop Biol.* 2014 Nov;35:180-8. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.07.012.
327. Nagayama S, Homma R, Imamura F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2014 Sep 3 [cited 2016 Aug 21];8:98.

Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2014.00098/full>. doi: 10.3389/fncir.2014.00098.

328. Gengatharan A, Bammann RR, Saghatelian A. The role of astrocytes in the generation, migration, and integration of new neurons in the adult olfactory bulb. *Front Neurosci* [Internet]. 2016 Apr 5 [cited 2016 Aug 21];10:149. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2016.00149/full>. doi: 10.3389/fnins.2016.00149.

329. Kosaka T, Kosaka K. Neuronal organization of the main olfactory bulb revisited. *Anat Sci Int*. 2016 Mar;91(2):115-27. doi: 10.1007/s12565-015-0309-7.

330. Lledo PM, Valley M. Adult olfactory bulb neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2016 Jul 15];8(8). pii: a018945. Available from: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/8/8/a018945.long>. doi: 10.1101/cshperspect.a018945.

331. Sakamoto M, Kageyama R, Imayoshi I. The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits. *Front Neurosci* [Internet]. 2014 May 26 [cited 2016 Jul 15];8:121. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2014.00121/full>. doi: 10.3389/fnins.2014.00121.

332. Oett LL, Ravi N, Schneider M, Scheller MF, Schneider P, Mitre M, et al. Oxytocin enhances social recognition by modulating cortical control of early olfactory processing. *Neuron*. 2016 May 4;90(3):609-21. doi: 10.1016/j.neuron.2016.03.033.

333. Czyz M, Tabakow P, Hernandez-Sanchez I, Jarmundowicz W, Raisman G. Obtaining the olfactory bulb as a source of olfactory ensheathing cells with the use of minimally invasive neuroendoscopy-assisted supraorbital keyhole approach — cadaveric feasibility study. *Br J Neurosurg*. 2015 Jun;29(3):362-70. doi: 10.3109/02688697.2015.1006170.

334. Marei HE, Althani A, Rezk S, Farag A, Lashen S, Afifi N. et al. Therapeutic potential of human olfactory bulb neural stem cells for spinal cord injury in rats. *Spinal Cord*. 2016 Oct;54(10):785-797. doi: 10.1038/sc.2016.14.

335. Mayeur A, Duclos C, Honore A, Gauberti M, Drouot L, do Rego JC, et al. Potential of olfactory ensheathing cells from different sources for spinal cord repair. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Apr 24 [cited 2016 Jul 15];8(4):e62860. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062860>. doi: 10.1371/journal.pone.0062860.
336. Torres-Espin A, Redondo-Castro E, Hernandez J, Navarro X. Bone marrow mesenchymal stromal cells and olfactory ensheathing cells transplantation after spinal cord injury — a morphological and functional comparison in rats. *Eur J Neurosci*. 2014 May;39(10):1704-17. doi: 10.1111/ejn.12542.
337. Chou RH, Lu CY, Wei-Lee, Fan JR, Yu YL, Shyu WC. The potential therapeutic applications of olfactory ensheathing cells in regenerative medicine. *Cell Transplantation*. 2014;23(4-5):567-71. doi: 10.3727/096368914X678508.
338. Fanni D, Sanna A, Gerosa C, Puddu M, Faa G, Fanos V Each niche has an actor: multiple stem cell niches in the preterm kidney. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2016 Jun 25];41:78. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-015-0187-6>. doi: 10.1186/s13052-015-0187-6.
339. Meyer-Schwesinger C. The role of renal progenitors in renal regeneration. *Nephron* 2016;132(2):101-9. doi: 10.1159/000442180.
340. Minuth WW, Denk L. Special morphological features at the interface of the renal stem/progenitor cell niche force to reinvestigate transport of morphogens during nephron induction. *Biores Open Access*. 2016 Jan 1;5(1):49-60. doi: 10.1089/biores.2015.0039.
341. Tanigawa S, Perantoni AO. Modeling renal progenitors — defining the niche. *Differentiation*. 2016 Apr-Jun;91(4-5):152-8. doi: 10.1016/j.diff.2016.01.007.
342. Hu Y, Li M, Göthert JR, Gomez RA, Sequeira-Lopez ML. Hemovascular progenitors in the kidney require sphingosine-1-phosphate receptor 1 for vascular development. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul;27(7):1984-95. doi: 10.1681/ASN.2015060610.

343. Halt KJ, Parssinen HE, Junttila SM, Saarela U, Sims-Lucas S, Koivunen P, et al. CD146⁺ cells are essential for kidney vasculature development. *Kidney Int.* 2016 Aug;90(2):311-24. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.021.
344. McMahon AP. Development of the mammalian kidney. *Curr Top Dev Biol.* 2016;117:31-64. doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.10.010.
345. Stefańska AM, Péault B, Mullins JJ. Renal pericytes: multifunctional cells of the kidneys. *Pflugers Arch.* 2013 Jun;465(6):767-73. doi: 10.1007/s00424-013-1263-7.
346. Lange S, Trost A, Tempfer H, Bauer HC, Bauer H, Rohde E, et al. Brain pericyte plasticity as a potential drug target in CNS repair. *Drug Discov Today.* 2013 May;18(9-10):456-63. doi: 10.1016/j.drudis.2012.12.007.
347. Jing Y, Wu Q, Yuan X, Li B, Liu M, Zhang X, et al. Microvascular protective role of pericytes in melatonin-treated spinal cord injury in the C57BL/6 mice. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(15):2808-13.
348. Gnudi L, Benedetti S, Woolf AS, Long DA. Vascular growth factors play critical roles in kidney glomeruli. *Clin Sci (Lond).* 2015 Dec;129(12):1225-36. doi: 10.1042/CS20150403.
349. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin. Nephrol.* 2009 Jul;29(4):321-37. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.009.
350. Woolf AS, Gnudi L, Long DA. Roles of angiopoietins in kidney development and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb;20(2):239-44. doi: 10.1681/ASN.2008020243.
351. Jeansson M, Gawlik A, Anderson G, Li C, Kerjaschki D, Henkelman M, et al. Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury. *J Clin Invest.* 2011 Jun;121(6):2278-89. doi: 10.1172/JCI46322.
352. Yamaya S, Ozawa H, Kanno H, Kishimoto KN, Sekiguchi A, Tateda S, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes vascular endothelial growth factor expression and improves locomotor recovery after spinal cord injury. *J Neurosurg.* 2014 Dec;121(6):1514-25. doi: 10.3171/2014.8.JNS132562.
353. Kamei N., Kwon S.-M., Ishikawa M, Ii M, Nakanishi K, Yamada K, et al. Endothelial progenitor cells promote astrogliosis following spinal cord injury through

Jagged1-dependent Notch signaling. *J Neurotrauma*. 2012 Jun 10;29(9):1758-69. doi: 10.1089/neu.2011.2139.

354. Paczkowska E, Roginska D, Pius-Sadowska E, Jurewicz A, Piecyk K, Safranow K et al. Evidence for proangiogenic cellular and humoral systemic response in patients with acute onset of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2015 Nov;38(6):729-44. doi: 10.1179/2045772314Y.0000000227.

355. Van Bruggen N, Thibodeaux H, Palmer JT, Lee WP, Fu L, Cairns B, et al. VEGF antagonism reduces edema formation and tissue damage after ischemia/reperfusion injury in the mouse brain. *J Clin Invest*. 1999 Dec;104(11):1613-20. doi: 10.1172/JCI8218.

356. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood–brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest*. 2000 Oct;106(7):829-38. doi: 10.1172/JCI9369.

357. Chi OZ, Hunter C, Liu X, Weiss HR. Effects of anti–VEGF antibody on blood–brain barrier disruption in focal cerebral ischemia. *Exp Neurol*. 2007 Mar;204(1):283-7. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.11.001.

358. Chi OZ, Hunter C, Liu X, Weiss HR. Effects of deferoxamine on blood–brain barrier disruption and VEGF in focal cerebral ischemia. *Neurol Res*. 2008 Apr;30(3):288-93. doi: 10.1179/016164107X230135.

359. Reeson P, Tennant KA, Gerrow K, Wang J, Weiser Novak S, Thompson K, et al. Delayed inhibition of VEGF signaling after stroke attenuates blood–brain barrier breakdown and improves functional recovery in a comorbidity-dependent manner. *J Neurosci*. 2015 Apr 1;35(13):5128-43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2810-14.2015.

360. Peplow PV. Growth factor- and cytokine-stimulated endothelial progenitor cells in post-ischemic cerebral neovascularization. *Neural Regen Res*. 2014 Aug 1;9(15):1425-9. doi: 10.4103/1673-5374.139457.

361. Zhou HL, Zhang XJ, Zhang MY, Yan ZJ, Xu ZM, Xu RX. Transplantation of human amniotic mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a rat model of traumatic spinal cord injury. *Neurochem Res*. 2016 Oct;41(10):2708-18. doi: 10.1007/s11064-016-1987-9.

362. Kamei N, Kwon SM, Alev C, Nakanishi K, Yamada K, Masuda H, et al. Ex-vivo expanded human blood-derived CD133⁺ cells promote repair of injured spinal cord. *J Neurol Sci.* 2013 May 15;328(1-2):41-50. doi: 10.1016/j.jns.2013.02.013.
363. Rauch MF, Hynes SR, Bertram J, Redmond A, Robinson R, Williams C, et al. Engineering angiogenesis following spinal cord injury: a coculture of neural progenitor and endothelial cells in a degradable polymer implant leads to an increase in vessel density and formation of the blood-spinal cord barrier. *Eur J Neurosci.* 2009 Jan;29(1):132-45. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06567.x.
364. Kamei N, Kwon SM, Kawamoto A, Ii M, Ishikawa M, Ochi M, et al. Contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells to neovascularization and astrogliosis following spinal cord injury. *J Neurosci Res.* 2012 Dec;90(12):2281-92. doi: 10.1002/jnr.23113.
365. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Нейрогенні стовбурові клітини у неврології та нейрохірургії. *Журнал НАМН України.* 2011;17(1):76-80.
366. Семенова ВМ, Любич ЛД, Стайно ЛП, Медведєв ВВ, Егорова ДМ. Сравнительное изучение способности к дифференцировке культивируемых нейральных стволовых клеток из ольфакторной луковицы человека. *Клеточные культуры: Информационный бюллетень.* 2013;29:23-35.
367. Aimone JB, Li Y, Lee SW, Clemenson GD, Deng W, Gage FH. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev.* 2014 Oct;94(4):991-1026. doi: 10.1152/physrev.00004.2014.
368. Batailler M, Derouet L, Butruille L, Migaud M. Sensitivity to the photoperiod and potential migratory features of neuroblasts in the adult sheep hypothalamus. *Brain Struct Funct.* 2016 Jul;221(6):3301-14. doi: 10.1007/s00429-015-1101-0.
369. Migaud M, Butruille L, Duittoz A, Pillon D, Batailler M. Adult neurogenesis and reproductive functions in mammals. *Theriogenology.* 2016 Jul 1;86(1):313-23. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.04.044.
370. Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell.* 2014 Feb 27;156(5):1072-83. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.044.

371. Kawabata S, Takano M, Numasawa-Kuroiwa Y, Itakura G, Kobayashi Y, Nishiyama Y, et al. Grafted human iPS cell-derived oligodendrocyte precursor cells contribute to robust remyelination of demyelinated axons after spinal cord injury. *Stem Cell Reports*. 2016 Jan 12;6(1):1-8. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.11.013.
372. Livesey MR, Magnani D, Cleary EM, Vasistha NA, James OT, Selvaraj BT, et al. Maturation and electrophysiological properties of human pluripotent stem cell-derived oligodendrocytes. *Stem Cells*. 2016 Apr;34(4):1040-53. doi: 10.1002/stem.2273.
373. Mendonça MV, Larocca TF, de Freitas Souza BS, Villarreal CF, Silva LF, Matos AC, et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2014 Nov 17 [cited 2016 Dec 27];5(6):126. Available from: <http://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/scrt516>. doi: 10.1186/scrt516.
374. Huang B, Li G, Jiang XH. Fate determination in mesenchymal stem cells: a perspective from histone-modifying enzymes. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2015 Mar 19 [cited 2016 Dec 27];6:35. Available from: <http://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-015-0018-0>. doi: 10.1186/s13287-015-0018-0.
375. Dennie D, Louboutin JP, Strayer DS. Migration of bone marrow progenitor cells in the adult brain of rats and rabbits. *World J Stem Cells*. 2016 Apr 26;8(4):136-57. doi: 10.4252/wjsc.v8.i4.136.
376. Noiseux N, Gnechi M, Lopez-Illasaca M, Zhang L, Solomon SD, Deb A, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing Akt dramatically repair infarcted myocardium and improve cardiac function despite infrequent cellular fusion or differentiation. *Mol Ther*. 2006 Dec;14(6):840-50. doi: 10.1016/j.ymthe.2006.05.016.
377. Xin H, Li Y, Chopp M. Exosomes/miRNAs as mediating cell-based therapy of stroke. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014 Nov 10 [cited 2016 Dec 27];8:377. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00377/full>. doi: 10.3389/fncel.2014.00377.

378. Цымбалюк ВИ, Семенова ВМ, Медведев ВВ. Биология обволакивающих обонятельных глиоцитов *in vivo* и *in vitro*. Клеточные культуры: Информационный бюллетень. 2008;23:12-23.
379. Dupin E, Sommer L. Neural crest progenitors and stem cells: from early development to adulthood. *Dev Biol.* 2012 Jun 1;366(1):83-95. doi: 10.1016/j.ydbio.2012.02.035.
380. Barlow LA. Progress and renewal in gustation: new insights into taste bud development. *Development.* 2015 Nov 1;142(21):3620-9. doi: 10.1242/dev.120394.
381. Suzuki J, Osumi N. Neural crest and placode contributions to olfactory development. *Curr Top Dev Biol.* 2015;111:351-74. doi: 10.1016/bs.ctdb.2014.11.010.
382. Whitfield TT. Development of the inner ear. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2015 Jun;32:112-8. doi: 10.1016/j.gde.2015.02.006.
383. Цымбалюк ВИ, Семенова ВМ, Медведев ВВ. Потенциальная эффективность обволакивающих обонятельных глиоцитов в восстановительном лечении поражений спинного мозга и периферических нервов. Клеточные культуры: Информационный бюллетень. 2009;24:34-40.
384. Yang C, Li X, Sun L, Guo W, Tian W. Potential of human dental stem cells in repairing the complete transection of rat spinal cord. *J Neural Eng.* 2017 Apr;14(2):026005. doi: 10.1088/1741-2552/aa596b.
385. Neirinckx V, Cantinieaux D, Coste C, Rogister B, Franzen R, Wislet-Gendebien S. Concise review: spinal cord injuries — how could adult mesenchymal and neural crest stem cells take up the challenge? *Stem Cells.* 2014 Apr;32(4):829-43. doi: 10.1002/stem.1579.
386. Yang H, He BR, Hao DJ. Biological roles of olfactory ensheathing cells in facilitating neural regeneration: a systematic review. *Mol Neurobiol.* 2015 Feb;51(1):168-79. doi: 10.1007/s12035-014-8664-2.
387. Khankan RR, Griffis KG, Haggerty-Skeans JR, Zhong H, Roy RR, Edgerton VR, et al. Olfactory ensheathing cell transplantation after a complete spinal cord transection mediates neuroprotective and immunomodulatory mechanisms to facilitate regeneration. *J Neurosci.* 2016 Jun 8;36(23):6269-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0085-16.2016.

388. Neirinckx V, Agirman G, Coste C, Marquet A, Dion V, Rogister B, et al. Adult bone marrow mesenchymal and neural crest stem cells are chemoattractive and accelerate motor recovery in a mouse model of spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2015 Nov 4 [cited 2016 Dec 28];6:211. Available from: <http://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-015-0202-2>. doi: 10.1186/s13287-015-0202-2.
389. Gericota B, Anderson JS, Mitchell G, Borjesson DL, Sturges BK, Nolte JA, et al. Canine epidermal neural crest stem cells: characterization and potential as therapy candidate for a large animal model of spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med*. 2014 Mar;3(3):334-45. doi: 10.5966/sctm.2013-0129.
390. McMahill BG, Spriet M, Sisó S, Manzer MD, Mitchell G, McGee J, et al. Feasibility study of canine epidermal neural crest stem cell transplantation in the spinal cords of dogs. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Oct;4(10):1173-86. doi: 10.5966/sctm.2015-0018.
391. Dobkin BH. Recommendations for publishing case studies of cell transplantation for spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010 Oct;24(8):687-91. doi: 10.1177/1545968310377508.
392. Steinbeck JA, Studer L. Moving stem cells to the clinic: potential and limitations for brain repair. *Neuron*. 2015 Apr 8;86(1):187-206. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.002.
393. Myers SA, Bankston AN, Burke DA, Ohri SS, Whittemore SR. Does the preclinical evidence for functional remyelination following engraftment into the injured spinal cord support progression to clinical trials? *Exp Neurol*. 2016 Sep;283(Pt B):560-72. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.04.009.
394. Lemmon VP, Ferguson AR, Popovich PG, Xu XM, Snow DM, Igarashi M, et al. Minimum information about a spinal cord injury experiment: a proposed reporting standard for spinal cord injury experiments. *J Neurotrauma*. 2014 Aug 1;31(15):1354-61. doi: 10.1089/neu.2014.3400.
395. Hoffman AM, Dow SW. Concise review: stem cell trials using companion animal disease models. *Stem Cells*. 2016 Jul;34(7):1709-29. doi: 10.1002/stem.2377.
396. Sledge J., Graham W.A., Westmoreland S. Sejdic E, Miller A, Hoggatt A, et al. Spinal cord injury models in non human primates: are lesions created by sharp

- instruments relevant to human injuries? 2013 Oct;81(4):747-8. doi: 10.1016/j.mehy.2013.07.040.
397. Grandel H, Brand M. Comparative aspects of adult neural stem cell activity in vertebrates. *Dev Genes Evol.* 2013 Mar;223(1-2):131-47. doi: 10.1007/s00427-012-0425-5.
398. Alunni A, Bally-Cuif L. A comparative view of regenerative neurogenesis in vertebrates. *Development.* 2016 Mar 1;143(5):741-53. doi: 10.1242/dev.122796.
399. Paredes MF, Sorrells SF, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Brain size and limits to adult neurogenesis. *J Comp Neurol.* 2016 Feb 15;524(3):646-64. doi: 10.1002/cne.23896.
400. Полищук НЕ, редактор. Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение). Киев: Книга Плюс; 2001. Глава 3. Патогенез травмы спинного мозга, периодизация травматической болезни спинного мозга. Спинальный шок; с. 42-56.
401. Dobkin BH. What matters in cellular transplantation for spinal cord injury: the cells, the rehabilitation, or the best mix? *Neurorehabil Neural Repair.* 2010 Jan;24(1):7-9. doi: 10.1177/1545968309354457.
402. Humm JL, Kozlowski DA, Bland ST, James DC, Schallert T. Use-dependent exaggeration of brain injury: is glutamate involved? *Exp Neurol.* 1999 Jun;157(2):349-58.
403. Chang EF. Towards large-scale, human-based, mesoscopic neurotechnologies. *Neuron.* 2015 Apr 8;86(1):68-78. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.037.
404. Aregueta-Robles UA, Woolley AJ, Poole-Warren LA, Lovell NH, Green RA. Organic electrode coatings for next-generation neural interfaces. *Front Neuroeng* [Internet]. 2014 May 27 [cited 2016 dec 29];7:15. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneng.2014.00015/full>. doi: 10.3389/fneng.2014.00015.
405. Heo DN, Song SJ, Kim HJ, Lee YJ, Ko WK, Lee SJ, et al. Multifunctional hydrogel coatings on the surface of implantable cuff electrode for improving electrode-

- peripheral nerve tissue interfaces. *Acta Biomater.* 2016 Jul 15;39:25-33. doi: 10.1016/j.actbio.2016.05.009.
406. Jeong JW, Shin G, Park SI, Yu KJ, Xu L, Rogers JA. Soft materials in neuroengineering for hard problems in neuroscience. *Neuron.* 2015 Apr 8;86(1):175-86. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.035.
407. Moxon KA, Foffani G. Brain-machine interfaces beyond neuroprosthetics. *Neuron.* 2015 Apr 8;86(1):55-67. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.036.
408. Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain–computer interfaces for communication and rehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2016 Sep;12(9):513-25. doi: 10.1038/nrneurol.2016.113.
409. Alam M, Rodrigues W, Pham BN, Thakor NV. Brain-machine interface facilitated neurorehabilitation via spinal stimulation after spinal cord injury: recent progress and future perspectives. *Brain Res.* 2016 Sep 1;1646:25-33. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.039.
410. Hu K., Chen C., Meng Q. Williams Z, Xu W. Scientific profile of brain–computer interfaces: bibliometric analysis in a 10-year period. *Neurosci Lett.* 2016 Dec 2;635:61-66. doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.022.
411. Li Y, Alam M, Guo S, Ting KH, He J. Electronic bypass of spinal lesions: activation of lower motor neurons directly driven by cortical neural signals. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2014 Jul 3 [cited 2016 dec 29];11:107. Available from: <http://www.jneuroengrehab.com/content/11/1/107>. doi: 10.1186/1743-0003-11-107.
412. Musienko P, Heutschi J, Friedli L, van den Brand R, Courtine G. Multi-system neurorehabilitative strategies to restore motor functions following severe spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2012 May;235(1):100-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.08.025.
413. Малахов ВА. Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2010;5:110-8.
414. Moraru E, Onose G. Data condensed synthesis regarding kinesiotherapeutic procedures used in spasticity therapy. *J Med Life.* 2014 Sep 15;7(3):317-21.

415. Stevenson V, Playford D. Neurological rehabilitation and the management of spasticity. *Medicine*. 2012;40(9):513-7.
416. Mathur SN, Chu SK, McCormick Z, Chang Chien GC, Marciniak CM. Long-term intrathecal baclofen: outcomes after more than 10 years of treatment. *PM R*. 2014 Jun;6(6):506-513.e1. doi: 10.1016/j.pmrj.2013.12.005.
417. Voerman GE, Erren-Wolters CV, Fleuren JF, Hermens HJ, Geurts AC. Perceived spasticity in chronic spinal cord injured patients: associations with psychological factors. *Disabil Rehabil*. 2010;32(9):775-80. doi: 10.3109/09638280903304490.
418. Westerkam D, Saunders LL, Krause JS. Association of spasticity and life satisfaction after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011 Sep;49(9):990-4. doi: 10.1038/sc.2011.49.
419. Lui J, Sarai M, Mills PB. Chemodenervation for treatment of limb spasticity following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord*. 2015 Apr;53(4):252-64. doi: 10.1038/sc.2014.241.
420. Roberts A. Surgical management of spasticity. *J Child Orthop*. 2013 Nov;7(5):389-94. doi: 10.1007/s11832-013-0512-9.
421. Barakat MI, Elhady W, Gouda M, Taha M, Metwaly I. Surgical management of intractable spasticity. *Eur Spine J*. 2016 Mar;25(3):928-35. doi: 10.1007/s00586-015-4326-y.
422. Teixeira MJ, Schroeder HK, Lepski G. Evaluating cerebellar dentatotomy for the treatment of spasticity with or without dystonia. *Br J Neurosurg*. 2015;29(6):772-7. doi: 10.3109/02688697.2015.1025697.
423. Pinter M, Gerstenbrand F, Dimitrijevic M. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbo-sacral cord: 3. Control of spasticity. *Spinal Cord*. 2000 Sep;38(9):524-31.
424. Duarte R, Raphael J, Eldabe S. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults: an executive summary of the British Pain Society's recommendations for best clinical practice. *Br J Pain*. 2016 May;10(2):67-9. doi: 10.1177/2049463715587747.

425. Stampacchia G., Rustici A., Bigazzi S. Gerini A, Tombini T, Mazzoleni S. Walking with a powered robotic exoskeleton: subjective experience, spasticity and pain in spinal cord injured persons. *NeuroRehabilitation*. 2016 Jun 27;39(2):277-83. doi: 10.3233/NRE-161358.
426. Knikou M, Mummidisetty CK. Locomotor training improves premotoneuronal control after chronic spinal cord injury. *J Neurophysiol*. 2014 Jun 1;111(11):2264-75. doi: 10.1152/jn.00871.2013.
427. Jayaraman A, Thompson CK, Rymer WZ, Hornby TG. Short-term maximal-intensity resistance training increases volitional function and strength in chronic incomplete spinal cord injury: a pilot study. *J Neurol Phys Ther*. 2013 Sep;37(3):112-7. doi: 10.1097/NPT.0b013e31828390a1.
428. West CR, Crawford MA, Laher I, Ramer MS, Krassioukov AV. Passive hind-limb cycling reduces the severity of autonomic dysreflexia after experimental spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 May;30(4):317-27. doi: 10.1177/1545968315593807.
429. Praet J, Santermans E, Daans J, Le Blon D, Hoornaert C, Goossens H, et al. Early inflammatory responses following cell grafting in the CNS trigger activation of the subventricular zone: a proposed model of sequential cellular events. *Cell Transplant*. 2015;24(8):1481-92. doi: 10.3727/096368914X682800.
430. Le Blon D, Hoornaert C, Detrez JR, Bevers S, Daans J, Goossens H. Immune remodelling of stromal cell grafts in the central nervous system: therapeutic inflammation or (harmless) side-effect? *J Tissue Eng Regen Med*. 2016 Jun 20 [cited 2017 Jan 3]. [Epub ahead of print]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/term.2188/full>. doi: 10.1002/term.2188.
431. Wu J., Sun T, Ye C, Yao J, Zhu B, He H. Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury. *Cell Transplant*. 2012;21 Suppl 1:S33-7. doi: 10.3727/096368912X633743.
432. van Gorp S, Leerink M, Kakinohana O, Platoshyn O, Santucci C, Galik J, et al. Amelioration of motor/sensory dysfunction and spasticity in a rat model of acute lumbar spinal cord injury by human neural stem cell transplantation. *Stem Cell Res Ther*

[Internet]. 2013 May 28 [cited 2017 Jan 4];4(3):57. Available from: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/scrt209>. doi: 10.1186/scrt209.

433. Hofstetter CP, Holmström NA, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C, et al. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nat Neurosci*. 2005 Mar;8(3):346-53. doi: 10.1038/nn1405.

434. Piltti K, Salazar D, Uchida N, Cummings BJ, Anderson AJ. Safety of human neural stem cell transplantation in chronic spinal cord injury. *Stem Cell Transl Med*. 2013 Dec;2(12):961-74. doi: 10.5966/sctm.2013-0064.

435. Roh DH, Seo MS, Choi HS, Park SB, Han HJ, Beitz AJ, et al. Transplantation of human umbilical cord blood or amniotic epithelial stem cells alleviates mechanical allodynia after spinal cord injury in rats. *Cell Transplant*. 2013;22(9):1577-90. doi: 10.3727/096368912X659907.

436. Watanabe S, Uchida K, Nakajima H, Matsuo H, Sugita D, Yoshida A, et al. Early transplantation of mesenchymal stem cells after spinal cord injury relieves pain hypersensitivity through suppression of pain-related signaling cascades and reduced inflammatory cell recruitment. *Stem Cells*. 2015 Jun;33(6):1902-14. doi: 10.1002/stem.2006.

437. Yao ZG, Sun XL, Li P, Liu HL, Wu HL, Xi ZQ, et al. Neural stem cells transplantation alleviate the hyperalgesia of spinal cord injured (SCI) associated with down-regulation of BDNF. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jan 15;8(1):404-12.

438. Цымбалюк ВИ, Пичкур ЛД, Пичкур НА. Влияние нейротрансплантации на рефлекторную активность мышц и пассивные движения у больных со спастическими формами детского церебрального паралича. *Український нейрохірургічний журнал*. 2000;2:116-25.

439. Цымбалюк ВИ, Руденко ВА, Лисяный НИ, Пичкур ЛД, Пичкур НА. Изменения в иммунном статусе больных различных возрастных групп со спастической формой детского церебрального паралича до и после трансплантации эмбриональной нервной ткани. *Трансплантологія*. 2004;5(1):34-8.

440. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб моделювання травми спинного мозку щура шляхом половинного його розрізу у нижньогрудному відділі. Патент України на корисну модель №92522. 2014 серп. 26.
441. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Величко ОМ, та ін. Модель пересічення половини поперечника спинного мозку. Частина I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості. Український нейрохірургічний журнал. 2016;2:18-27.
442. Цимбалюк ВІ, Семенова ВМ, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Патоморфологічні характеристики моделі дозованого травматичного ушкодження півкулі мозочку в експерименті. Український нейрохірургічний журнал. 2010;1:24-9.
443. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб моделювання синдрому мозочкової гіпотонії у експериментальних тварин. Патент на корисну модель №99511. 2015 черв. 10.
444. Woerly S, Petrov P, Sykova E, Roitbak T, Simonová Z, Harvey AR. Neural tissue formation within porous hydrogels implanted in brain and spinal cord lesions: ultrastructural, immunohistochemical, and diffusion studies. *Tissue Engineering*. 1999 Oct;5(5):467-88. doi: 10.1089/ten.1999.5.467.
445. Woerly S, Doan VD, Sosa N, de Vellis J, Espinosa A. Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation: axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Int J Dev Neurosci*. 2001 Feb;19(1):63-83.
446. Kozakevych RB, Bolbukh YuM, Tertykh VA, Petriv TI, Medvediev VV, Rybachuk OA, et al. Development of chitosan/carbon nanotubes composites for neural tissue engineering. In: Proceedings of Ukrainian conference with international participation "Chemistry, Physics and Technology of Surface", Workshop "Nanostructured biocompatible / bioactive materials"; 2016 May 17-18; Kyiv. Kyiv: Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS Ukraine; 2016. p. 172.

447. Kozakevych RB, Petriv TI, Medvediev VV, Rybachuk OA, Vasyliiev RG, Zienkiewicz-Strzalka M. Development of chitosan/gelatin-based scaffolds for nerve tissue engineering. In: Materials of the Neurology and rehabilitation international symposium "Peripheral nerve reconstruction after severe injures"; 2016 may 19-21; Kyiv. Kyiv: National Bogomoletz Medical University; 2016. с. 19-20.
448. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб лікування забиття мозочка шляхом трансплантації тканини нюхової цибулини. Патент України на корисну модель №92523. 2014 серп. 26.
449. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб лікування забиття гемісфери мозочка шляхом трансплантації фетальної нервової тканини (мозочка). Патент України на корисну модель №92562. 2014 серп. 26.
450. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб лікування забиття мозочка шляхом трансплантації тканини фетальної нирки. Патент України на корисну модель №92519. 2014 серп. 26.
451. 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.
452. Markova O, Stepanyuk A, Tsugorka T, Drebot Y, Cherkas V, Belan P. Applicability of peak-scaled nonstationary fluctuation analysis to the study of inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *Neirofiziologiya/Neurophysiology*. 2004;37(4):379-88. doi:10.1007/s11062-006-0008-z.
453. Efron B. *An Introduction to the Bootstrap*. New York: Chapman & Hall; 1994. 456 p.
454. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. *Methods*. 2001 Dec;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262.

455. Трофимов ДЮ, Бурменская ОВ, Батенева ЕИ, Алексеев ЛП, Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, и др. Разработка комплекса тест-систем на основе ОТ-ПЦР в режиме реального времени для определения цитокинового профиля в мононуклеарных клетках крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. *Медицинская иммунология*. 2008;10(6):563-70.
456. Цимбалюк ВІ, Лісяний МІ, Гнедкова Ю, Любич ЛД, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Дослідження імунних реакцій при моделюванні дозованого травматичного пошкодження півкулі мозочка у щурів та трансплантації алогенних НСК-вмісних тканин. *Імунологія та алергологія: Наука і практика*. 2012;1:3-15.
457. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у тварин із м'язовою гіпотонією на тлі експериментального травматичного ураженням мозочка. *Наука і практика*. 2013;1:59-69.
458. Majczynski H, Slawinska U. Locomotor recovery after thoracic spinal cord lesions in cats, rats and humans. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2007;67(3):235-57.
459. Filli L, Zörner B, Weinmann O, Schwab ME. Motor deficits and recovery in rats with unilateral spinal cord hemisection mimic the Brown-Sequard syndrome. *Brain*. 2011 Aug;134(Pt 8):2261-73. doi: 10.1093/brain/awr167.
460. Webb AA, Muir GD. Compensatory locomotor adjustments of rats with cervical or thoracic spinal cord hemisections. *J Neurotrauma*. 2002 Feb;19(2):239-56. doi: 10.1089/08977150252806983.
461. Ung RV, Lapointe NP, Tremblay C, Larouche A, Guertin PA. Spontaneous recovery of hindlimb movement in completely spinal cord transected mice: a comparison of assessment methods and conditions. *Spinal Cord*. May;45(5):367-79. doi: 10.1038/sj.sc.3101970.
462. Pertici V, Amendola J, Laurin J, Gigmes D, Madaschi L, Carelli S, et al. The use of poly(N-[2-hydroxypropyl]-methacrylamide) hydrogel to repair a T10 spinal cord hemisection in rat: a behavioural, electrophysiological and anatomical examination. *ASN NEURO [Internet]*. 2013 May 30 [cited 2017 Feb 10];5(2):149-66. Available

- from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667642/>. doi: 10.1042/AN20120082.
463. Гехт БМ, Касаткина ЛФ, Самойлов МИ, Санадзе АГ. Электромиография в диагностике нервно–мышечных заболеваний. Таганрог: Изд–во ТРТУ; 1997. 370 с.
464. Минасов БШ, Батыршин АР, Батыршина ГФ. Морфологический аспект адаптации скелетных мышц при травме позвоночника и спинного мозга. Морфология. 2002;121(2-3):104.
465. Mills CD, Hains BC, Johnson KM, Hulsebosch CE. Strain and model differences in behavioral outcomes after spinal cord injury in rat. J Neurotrauma. 2001 Aug;18(8):743-56. doi: 10.1089/089771501316919111.
466. Sedý J, Urdzíkóv L, Jendelová P, Syková E. Methods for behavioral testing of spinal cord injured rats. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(3):550-80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.10.001.
467. Christensen MD, Everhart AW, Pickelman JT, Hulsebosch CE. Mechanical and thermal allodynia in chronic central pain following spinal cord injury. Pain. 1996 Nov;68(1):97-107.
468. Vierck CJ, Cannon RL, Acosta-Rua AJ. Evaluation of lateral spinal hemisection as a preclinical model of spinal cord injury pain. Exp Brain Res. 2013 Jul;228(3):305-12. doi: 10.1007/s00221-013-3563-8.
469. Sharp KG, Dickson AR, Marchenko SA, Yee KM, Emery PN, Laidmae I, et al. Salmon fibrin treatment of spinal cord injury promotes functional recovery and density of serotonergic innervation. Exp Neurol. 2012 May;235(1):345-56. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.02.016.
470. Боголепов НН. Ультр структура мозга при гипоксии. М.: Медицина; 1979. 168 с.
471. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. М.: ИПЦ “Вазар–Ферро”; 1996. 400 с.
472. Kopach O, Viatchenko-Karpinski V, Atianjoh FE, Belan P, Tao YX, Voitenko N. PKC is required for inflammation-induced trafficking of extrasynaptic AMPA

receptors in tonically firing lamina II dorsal horn neurons during the maintenance of persistent inflammatory pain. *J Pain*. 2013 Feb;14(2):182-92. doi: 10.1016/j.jpain.2012.10.015.

473. Kopach O, Krotov V, Belan P, Voitenko N. Inflammatory-induced changes in synaptic drive and postsynaptic AMPARs in lamina II dorsal horn neurons are cell-type specific. *Pain*. 2015 Mar;156(3):428-38. doi: 10.1097/01.jpain.0000460318.65734.00.

474. Yasaka T, Tiong SY, Hughes DI, Riddell JS, Todd AJ. Populations of inhibitory and excitatory interneurons in lamina II of the adult rat spinal dorsal horn revealed by a combined electrophysiological and anatomical approach. *Pain*. 2010 Nov;151(2):475-88. doi: 10.1016/j.pain.2010.08.008.

475. Punnakkal P, von Schoultz C, Haenraets K, Wildner H, Zeilhofer HU. Morphological, biophysical and synaptic properties of glutamatergic neurons of the mouse spinal dorsal horn. *J Physiol*. 2014 Feb 15;592(4):759-76. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264937.

476. Polgar E, Watanabe M, Hartmann B, Grant SG, Todd AJ. Expression of AMPA receptor subunits at synapses in laminae I-III of the rodent spinal dorsal horn. *Mol Pain* [Internet]. 2008 Jan 23 [cited 2017 Feb 20];4:5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2248168/pdf/1744-8069-4-5.pdf>. doi: 10.1186/1744-8069-4-5.

477. Chen Y, Balasubramanian S, Lai AY, Todd KG, Smith PA. Effects of sciatic nerve axotomy on excitatory synaptic transmission in rat substantia gelatinosa. *J Neurophysiol*. 2009 Dec;102(6):3203-15. doi: 10.1152/jn.00296.2009.

478. Liu SQ, Cull-Candy SG. Synaptic activity at calcium-permeable AMPA receptors induces a switch in receptor subtype. *Nature*. 2000 May 25;405(6785):454-8. doi: 10.1038/35013064.

479. Chen Y, Derkach VA, Smith PA. Loss of Ca(2+)-permeable AMPA receptors in synapses of tonic firing substantia gelatinosa neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Exp Neurol*. 2016 May;279:168-77. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.03.001.

480. Шипшина МС, Веселовський МС. Прета постсинаптичні механізми довготривалої депресії глутаматергічної нейропередачі в синапсах нейронів спінальних гангліїв на нейронах дорсальних рогів спинного мозку щурів у кокультурі. *Фізіологічний журнал*. 2013;59(1):117-23.
481. Тао YX. AMPA receptor trafficking in inflammation-induced dorsal horn central sensitization. *Neurosci Bull*. 2012 Apr;28(2):111-20. doi: 10.1007/s12264-012-1204-z.
482. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Сулій ЛМ, Татарчук ММ, та ін. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. Частина II. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром. *Український нейрохірургічний журнал*. 2016;3:9-17.
483. Rossi F, Glanola S, Corvetti L. The strange case of Purkinje axon regeneration and plasticity. *Cerebellum*. 2006;5(2):174-82. doi: 10.1080/14734220600786444.
484. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Вплив тканинної нейротрансплантації на відновлення тонуусу скелетних м'язів при механічній травмі мозочка в експерименті. *Клітинна та органна трансплантологія*. 2013;1:74-86.
485. Haines DE, editor. *Fundamental neuroscience*. New York: Churchill Livingstone; 2002. The cerebellum; p. 370-88.
486. Filip P, Lungu OV, Bareš M. Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? *Clin Neurophysiol*. 2013 Jul;124(7):1269-76. doi: 10.1016/j.clinph.2013.01.003.
487. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Гридїна НЯ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. *Український неврологічний журнал*. 2016;3:59-65.
488. Hou Y, Shin YJ, Jiwon Han E, Choi JS, Park JM, Cha JH, et al. Distribution of vascular endothelial growth factor receptor-3/Flt4 mRNA in adult rat central nervous system. *J Chemical Neuroanatomy*. 2011 Sep;42(1):56-64. doi: 10.1016/j.jchemneu.2011.06.001.

489. Yu SW, Friedman B, Cheng Q, Lyden PD. Stroke-evoked angiogenesis results in a transient population of microvessels. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007 Apr;27(4):755-63. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600378.
490. Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Дичко СМ, Цимбалюк ВІ. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на відновлення локомоторної функції задньої кінцівки при травмі спинного мозку у щура. *Клітинна та органна трансплантологія.* 2016;4(2):168-74.
491. Kim P., Haisa T., Kawamoto T. Kirino T, Wakai S. Delayed myelopathy induced by chronic compression in the rat spinal cord. *Ann Neurol.* 2004 Apr;55(4):503-11. doi: 10.1002/ana.20018.
492. Moghaddam A, Child C, Bruckner T, Gerner HJ, Daniel V, Biglari B. Posttraumatic inflammation as a key to neuroregeneration after traumatic spinal cord injury. *Int J Mol Sci.* 2015 Apr 9;16(4):7900-16. doi: 10.3390/ijms16047900.
493. Shabbir A, Bianchetti E, Cargonja R, Petrovic A, Mladinic M, Pilipović K, et al. Role of HSP70 in motoneuron survival after excitotoxic stress in a rat spinal cord injury model in vitro. *Eur J Neurosci.* 2015 Dec;42(12):3054-65. doi: 10.1111/ejn.13108.
494. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. *Наука і практика.* 2016;1–2:104-15.
495. White SV, Czisch CE, Han MH, Plant CD, Harvey AR, Plant GW. Intravenous transplantation of mesenchymal progenitors distribute solely to the lungs and improve outcomes in cervical spinal cord injury. *Stem Cells.* 2016 Jul;34(7):1812-25. doi: 10.1002/stem.2364.
496. Fann DY, Lee SY, Manzanero S, Chunduri P, Sobey CG, Arumugam TV. Pathogenesis of acute stroke and the role of inflammasomes. *Ageing Res Rev.* 2013 Sep;12(4):941-66. doi: 10.1016/j.arr.2013.09.004.
497. Tortarolo M., Vallarola A., Lidonnici D. Battaglia E, Gensano F, Spaltro G, et al. Lack of TNF-alpha receptor type 2 protects motoneurons in a cellular model of amyotrophic lateral sclerosis and in mutant SOD1 mice but does not affect disease progression. *J Neurochem.* 2015 Oct;135(1):109-24. doi: 10.1111/jnc.13154.

498. Zhang X, Dong H, Li N, Zhang S, Sun J, Zhang S, et al. Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016 May 31 [cited 2017 Feb 25];13(1):127. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0592-9>. doi: 10.1186/s12974-016-0592-9.
499. Pajer K, Feichtinger G, Márton G, Sabitzer S, Klein D, Redl H, et al. Cytokine signaling by grafted neuroectodermal stem cells rescues motoneurons destined to die. *Exp Neurol*. 2014 Nov;261:180-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.05.026.
500. Jeitner TM, Battaile K, Cooper AJ. Critical evaluation of the changes in glutamine synthetase activity in models of cerebral stroke. *Neurochem Res*. 2015 Dec;40(12):2544-56. doi: 10.1007/s11064-015-1667-1.
501. Lee KE, Cho KO, Choi YS, Kim SY. The neuroprotective mechanism of ampicillin in a mouse model of transient forebrain ischemia. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016 Mar;20(2):185-92. doi: 10.4196/kjpp.2016.20.2.185.
502. Wang YF, Parpura V. Central role of maladapted astrocytic plasticity in ischemic brain edema formation. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2016 May 13 [cited 2017 Feb 25];10:129. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2016.00129/full>. doi: 10.3389/fncel.2016.00129.
503. Centonze D. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity nervous pathways. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:6-8. doi: 10.1159/000367615.
504. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ, Нестеренко ДГ. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на відновлення рухової функції спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми. *Клінічна Хірургія*. 2017;1:64-6.
505. Козявкін ВІ, Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Драгунцова НГ. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому

спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGel™, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):83-9.

506. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на перебіг синдрому посттравматичної спастичності в експерименті. Клінічна Хірургія. 2017;3:44-7.

507. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки щура після спінальної травми. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;6:13-9.

508. Torres-Espin A, Redondo-Castro E, Hernandez J, Navarro X. Immunosuppression of allogenic mesenchymal stem cells transplantation after spinal cord injury improves graft survival and beneficial outcomes. J Neurotrauma. 2015 Mar 15;32(6):367-80. doi: 10.1089/neu.2014.3562.

509. Woerly S, Awosika O, Zhao P, Agbo C, Gomez-Pinilla F, de Vellis J, et al. Expression of heat shock protein (HSP)-25 and HSP-32 in the rat spinal cord reconstructed with Neurogel. Neurochem Res. 2005 Jun-Jul;30(6-7):721-35. doi: 10.1007/s11064-005-6866-8.

510. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку. Український неврологічний журнал. 2017;1:65-71.

511. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel™ у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на перебіг синдрому спастичності після експериментальної травми спинного мозку. Міжнародний неврологічний журнал. 2017;1:12-7.

512. Popli R, Sahaf B, Nakasone H, Lee JY, Miklos DB. Clinical impact of H-Y alloimmunity. *Immunol Res.* 2014 May;58(2-3):249-58. doi: 10.1007/s12026-014-8514-3.
513. Spierings E. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future // *Tissue Antigens.* 2014 Oct;84(4):374-60. doi: 10.1111/tan.12445.
514. Медведєв ВВ. Варіативність кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різного перебігу відновного процесу на моделі спінальної травми. *Шпитальна Хірургія.* 2016;4:21-6.
515. Lacroix S, Havton LA, McKay H, Yang H, Brant A, Roberts J, et al. Bilateral corticospinal projections arise from each motor cortex in the macaque monkey: a quantitative study. *J Comp Neurol.* 2004 May 24;473(2):147-61.
516. Медведєв ВВ. Особливості кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різних видів тканинної нейротрансплантації на моделі спінальної травми. *Шпитальна Хірургія.* 2017;1:51-6.
517. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Біоінженерія під кутом зору нейрохірургії: сьогодення і виклики майбутнього. В: Матеріали V Міжнародного медичного форуму, III Міжнародного науково-практичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України», семінар "Регенеративна медицина: інновації та перспективи"; 2014 Жовт 14-16; Київ. Київ: МОЗ України, НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2014, с. 15.
518. Хохлов ОГ, Медведєв ВВ, Дмитерко ІП, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб моделювання відкритої проникаючої дозованої спино-мозкової травми у експериментальних тварин. Патент України на корисну модель №92561. 2014 серп. 26.
519. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб повного перетину спинного мозку щура у верхньокрижовому відділі. Патент України на корисну модель №92520. 2014 серп. 26.

520. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Ямінський ЮЯ, Сенчик ЮЮ, та ін. Клініко-морфологічні особливості моделі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалим перебуванням стороннього тіла у хребтовому каналі. Український нейрохірургічний журнал. 2016;4:16-25.
521. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Ямінський ЮЯ, Сенчик ЮЮ, та ін. Тривала персистенція біосумісного стороннього тіла у хребтовому каналі за відкритої проникної травми спинного мозку: клініко–експериментальні та патоморфологічні особливості. Клінічна Хірургія. 2016;8:64-9.
522. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ, та ін. Модель відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла у каналі хребта. Синдром посттравматичної спастичності. Клінічна Хірургія. 2016;10:67-71.
523. Копач ОВ, Медведєв ВВ, Хомула ЄВ, Кротов ВВ, Войтенко НВ. Зміни спонтанної електричної активності нейронів драглистої речовини спинного мозку щура при синдромі післятравматичної спастичності. В: Матеріали VI Конгресу Українського товариства нейронаук; 2014 Черв 4-8; Київ. Київ: Українське товариство нейронаук; 2014, с. 75-6.
524. Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на відновлення рухової функції після експериментальної травми спинного мозку. Український нейрохірургічний журнал. 2017;1:11-23.
525. Медведєв ВВ. Вплив деяких видів традиційної нейротрансплантації на перебіг експериментальної травми спинного мозку. В: Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи». Кам'янець-Подільський, Програма, Тези доповідей; 2016 вер 15-16; Кам'янець-Подільський, Україна. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2016. с. 81.
526. Casella GT, Marcillo A, Bunge MB, Wood PM. New vascular tissue rapidly replaces neural parenchyma and vessels destroyed by a contusion injury to the rat spinal cord. *Exp Neurol*. 2002 Jan;173(1):63-76. doi: 10.1006/exnr.2001.7827.

527. Ruiz de Almodovar CR, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev.* 2009 Apr;89(2):607-48. doi: 10.1152/physrev.00031.2008.
528. Ng YS, Rohan R, Sunday ME, Demello DE, D'Amore PA. Differential expression of VEGF isoforms in mouse during development and in the adult. *Dev Dyn.* 2001 Feb;220(2):112-21. doi: 10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1093>3.0.CO;2-D.
529. Muhl L., Moessinger C., Adzemovic M.Z. Dijkstra MH, Nilsson I, Zeitelhofer M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-B and its receptor (VEGFR1) in murine heart, lung and kidney. *Cell Tissue Res.* 2016 Jul;365(1):51-63. doi: 10.1007/s00441-016-2377-y.
530. Kamei N., Kwon S.-M., Kawamoto A. Ii M, Ishikawa M, Ochi M, et al. Contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells to neovascularization and astrogliosis following spinal cord injury. *J Neurosci Res.* 2012 Dec;90(12):2281-92. doi: 10.1002/jnr.23113.
531. Pajer K, Nemes C, Berzsenyi S, Kovács KA, Purity MK, Pajenda G, et al. Grafted murine induced pluripotent stem cells prevent death of injured rat motoneurons otherwise destined to die. *Exp Neurol.* 2015 Jul;269:188-201. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.03.031.
532. Kuhla A, Ludwig SC, Kuhla B, Münch G, Vollmar B. Advanced glycation end products are mitogenic signals and trigger cell cycle reentry of neurons in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol. Aging.* 2015 Feb;36(2):753-61. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.025.
533. Valenzuela CF, Lindquist B, Zamudio-Bulcock PA. A review of synaptic plasticity at Purkinje neurons with a focus on ethanol-induced cerebellar dysfunction. *Int Rev Neurobiol.* 2010;91:339-72. doi: 10.1016/S0074-7742(10)91011-8.
534. Wang H, Wang Y, Li D, Liu Z, Zhao Z, Han D, et al. VEGF inhibits the inflammation in spinal cord injury through activation of autophagy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Aug 21;464(2):453-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.06.146.

535. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: Anti-AMPA-GluR3 antibodies, Anti-NMDA-NR1 antibodies, Anti-NMDA-NR2A/B antibodies, Anti-mGluR1 antibodies or Anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: Epilepsy, Encephalitis, Cerebellar Ataxia, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, Schizophrenia, Mania or Stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate Blood Brain Barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and Ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014 Aug;121(8):1029-75. doi: 10.1007/s00702-014-1193-3.
536. Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody associated epilepsies: clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. *Seizure*. 2016 Oct;41:26-41. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.002.
537. Palazzo E., de Novellis V., Rossi F., Maione S. Supraspinal metabotropic glutamate receptor subtype 8: a switch to turn off pain. *AminoAcids*. 2014 Jun;46(6):1441-8. doi: 10.1007/s00726-014-1703-5.
538. Palazzo E, Marabese I, Luongo L, Guida F, de Novellis V, Maione S. Nociception modulation by supraspinal group III metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem*. 2017 May;141(4):507-519. doi: 10.1111/jnc.13725.
539. Camand E, Morel MP, Faissner A, Sotelo C, Dusart I. Long-term changes in the molecular composition of the glial scar and progressive increase of serotonergic fibre sprouting after hemisection of the mouse spinal cord. *Eur J Neurosci*. 2004 Sep;20(5):1161-76. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03558.x.
540. Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Кротов ВВ, Нестеренко ДГ, Савицька НО, Лазаренко ЮА, та ін. Вплив імплантації фрагментів гідрогелю NeuroGel™ сумісно з клітинними елементами культури нейральних стовбурових клітин на відновлення функцій спинного мозку в експерименті. В: Матеріали V Ювілейного міжнародного медичного конгресу "Впровадження сучасних досягнень медичної

науки у практику охорони здоров'я України", семінар "Інноваційні напрямки в генетичній та регенеративній медицині"; 2016 квіт 19-21; Київ. Київ: МОЗ України, НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2016, с. 132.

541. Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Кротов ВВ, Нестеренко ДГ, Савицька НО, та ін. Вплив імплантації фрагментів гідрогелю NeuroGel™ сумісно з клітинними елементами культури стовбурових клітин нервового гребня на відновлення функцій спинного мозку в експерименті. В: Смоланка ВВ, укладач. Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції «Науковий потенціал молоді — прогрес медицини майбутнього»; 2016 квіт 20-23; Ужгород. Ужгород: Ужгородський національний університет; 2016, с. 147-8.

542. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб забору тканини кісткового мозку із стегнової кістки експериментальних тварин. Патент України на корисну модель №92521. 2014 серп. 26.

543. Gridina N, Zolotoverkh A, Velychko O, Medvedjev V, Semenova V, Vaslovych V, et al. Use of the bone mesenchymal cells transplantation at the experimental traumatic brain injury and local cerebral ischemia. In: Program Book of 15th World Congress of Neurosurgery «One World, One Neurosurgery»; 2013 Sep 8-13; Seoul, Korea. Seoul: World Federation of Neurosurgical Societies; 2013, FA2028, p. 207.

544. Цимбалюк ВІ, Семенова ВМ, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Патоморфологічні характеристики моделі дозованого травматичного ушкодження півкулі мозочку в експерименті. Матеріали наук.-практ. конф. нейрохірургів України за участю НДІ нейрохірургії ім. М.Н. Бурденка РАМН "Проблеми реконструктивної та відновної нейрохірургії"; 2010 жовт. 7-8; АР Крим, Партеніт. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2010, с. 65.

545. Цимбалюк ВІ, Лісяний МІ, Семенова ВМ, Медведєв ВВ, Любич ЛД, Васлович ВВ, та ін. Вплив трансплантації фетальної нервової тканини та трансплантації тканини нюхової цибулини зрілого мозку на перебіг травми мозочка в експерименті. В: Сборник научных трудов II Всеукраинской научн.-

практ. конф. с межд. участием «Вейновские чтения в Украине»; 2012 трав. 23-24; Киев. Киев: Украинская ассоциация по изучению боли; 2012. с. 36-7.

546. Семенова ВМ, Цимбалюк ВІ, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Експериментально-морфологічне дослідження впливу нейротрансплантації на перебіг травматичного пошкодження гемісфери мозочка щурів. В: Конференція нейрохірургів України. Тези доповідей; 2012 вер 26-27; Київ. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2012. с. 32.

547. Цимбалюк ВІ, Лісяний МІ, Семенова ВМ, Медведєв ВВ, Любич ЛД, Сенчик ЮЮ, Васлович ВВ, Молотковець ВЮ. Вплив різних видів нейротрансплантації на перебіг травми мозочка у щурів. Журнал НАМН України. 2013;19(2):171-83.

Додаток А

Результати статистичної обробки первинних цифрових даних у групах "ЛПП_Σ", "ЛПП", "ЛПП_{JUV}", "ЛПП_{JUV}^σ", "CORP_{ALIEN}", "NG" та "NG_Σ"

Таблиця А.1 — Середні значення (М; бали шкали ВВВ), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК у групі "ЛПП" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	1,0	1,3	1,6	1,7	1,6	1,5	1,4	1,2	1,4	1,6	1,6	1,6	1,6
m	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
σ	1,4	1,8	1,9	2,2	2,1	1,7	1,7	1,9	1,9	2,1	1,8	2,0	2,0

Таблиця А.2 — Достовірність різниці між ПФ ЗІК (ймовірність розбіжностей p), середнього по групі "ЛПП" на стандартизованих термінах спостереження за Уїллкоксоном (Wilcoxon)

		Тижні спостереження											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження	1		0,180	0,018	0,033	0,052	0,141	0,236	0,374	0,213	0,136	0,126	0,182
	2	0,180		0,043	0,091	0,116	0,398	0,624	0,944	0,683	0,374	0,445	0,530
	3	0,018	0,043		0,834	0,753	0,878	0,726	0,441	0,575	0,724	0,953	0,917
	4	0,033	0,091	0,834		0,917	0,529	0,477	0,205	0,441	0,933	0,919	0,878
	5	0,052	0,116	0,753	0,917		0,554	0,441	0,176	0,529	0,722	0,953	1,000
	6	0,141	0,398	0,878	0,529	0,554		0,600	0,161	0,683	0,735	0,760	0,965
	7	0,236	0,624	0,726	0,477	0,441	0,600		0,161	0,959	0,594	0,554	0,814
	8	0,374	0,944	0,441	0,205	0,176	0,161	0,161		0,465	0,018	0,080	0,139
	12	0,213	0,683	0,575	0,441	0,529	0,683	0,959	0,465		0,447	0,310	0,263
	16	0,136	0,374	0,724	0,933	0,722	0,735	0,594	0,018	0,447		1,000	0,735
	20	0,126	0,445	0,953	0,919	0,953	0,760	0,554	0,080	0,310	1,000		0,779
24	0,182	0,530	0,917	0,878	1,000	0,965	0,814	0,139	0,263	0,735	0,779		

Таблиця А.3 — Середнє значення (M ; бали шкали BBB), стандартна похибка середнього (m), стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК та кількість тварин у групі (n) "ЛППΣ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження									
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16
M	1,5	2,1	2,4	2,8	2,9	2,9	2,9	3,0	3,3	3,4
m	0,3	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6
σ	2,1	2,8	2,9	3,2	3,3	3,3	3,4	3,6	3,7	3,7
n	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40

Таблиця А.4 — Достовірність різниці між ПФ ЗІК (ймовірність розбіжностей p), середнього по групі "ЛППΣ" на стандартизованих термінах спостереження за Уїлкоксоном (*Wilcoxon*)

		Тижні спостереження									
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16
Тижні спостереження	1		0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	2	0,001		0,008	0,007	0,011	0,031	0,020	0,010	0,002	0,001
	3	0,000	0,008		0,069	0,055	0,126	0,086	0,034	0,013	0,003
	4	0,000	0,007	0,069		0,213	0,397	0,324	0,131	0,054	0,006
	5	0,000	0,011	0,055	0,213		1,000	0,733	0,276	0,077	0,015
	6	0,000	0,031	0,126	0,397	1,000		0,678	0,433	0,056	0,009
	7	0,000	0,020	0,086	0,324	0,733	0,678		0,394	0,046	0,007
	8	0,000	0,010	0,034	0,131	0,276	0,433	0,394		0,067	0,012
	12	0,000	0,002	0,013	0,054	0,077	0,056	0,046	0,067		0,182
	16	0,000	0,001	0,003	0,006	0,015	0,009	0,007	0,012	0,182	

Таблиця А.5 — Усереднені значення ($M \pm m$) ПФ ЗІК у групах "ЛПП_{ЛUV}" і "ЛПП_Σ" та достовірність різниці між ними впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; на термінах, для яких різниця достовірна, наведено значення p ; Mann-Whitney U-test)

Тижні	"ЛПП _Σ "	"ЛПП _{ЛUV} "
1	1,5±0,33	4,03±0,61 ($p < 0,0004$)
2	2,09±0,45	4,83±0,64 ($p < 0,0003$)
3	2,44±0,46	5,17±0,74 ($p < 0,002$)
4	2,75±0,51	4,83±0,81
5	2,86±0,53	4,89±0,82
6	2,86±0,53	4,89±0,83
7	2,9±0,54	5,0±0,81
8	3,03±0,58	5,25±0,8 ($p < 0,02$)
9	3,14±0,58	5,33±0,82 ($p < 0,02$)
10	3,19±0,58	5,33±0,81 ($p < 0,03$)
11	3,2±0,58	5,31±0,79 ($p < 0,02$)

Таблиця А.6 — Усереднені значення ($M \pm m$) ΔПФ у групах "ЛПП_{ЛUV}" і "ЛПП_Σ" та достовірність різниці між ними впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; на термінах, для яких різниця достовірна, наведено значення p ; Mann-Whitney U-test)

Тижні	"ЛПП _Σ "	"ЛПП _{ЛUV} "
1	1,24±0,27	3,83±0,57 ($p < 0,0001$)
2	0,53±0,17	0,8±0,2
3	0,33±0,16	0,36±0,27
4	0,27±0,13	-0,34±0,13 ($p < 0,0007$)
5	0,1±0,08	0,06±0,1
6	0,03±0,09	0±0,07
7	0,05±0,08	0,11±0,11
8	0,13±0,12	0,25±0,09
9	0,12±0,1	0,08±0,13
10	0,05±0,05	0±0,11
11	0,01±0,06	-0,02±0,14

Таблиця А.7 — Індивідуальні та середні значення (M ; бали шкали BBB), стандартна похибка середнього (m), стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК та кількість тварин (n) у групі "ЛПП $_{UV}^{\sigma}$ " впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

		Тривалість спостереження, тижні												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
Номер тварини	1	1	2,5	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	0	0	0	0	1	1	2	1	1	1,5
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2
	4	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2,5
	5	1	3	1	0	0	0	0	1	0	2	3	4	5
	6	1	2	1	0	0	0	0	0	2	2	2	3	3
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	8	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
M		0,50	1,31	0,75	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	0,88	1,38	1,63	1,75	2,19
σ		0,53	1,10	0,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,46	0,64	0,74	0,74	1,28	1,33
m		0,19	0,39	0,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,23	0,26	0,26	0,45	0,47
n		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Таблиця А.8 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК, середнього по групі "ЛПП $_{UV}^{\sigma}$ " на стандартизованих термінах спостереження за Уіллкоксоном ($Wilcoxon$). На перетині термінів порівняння, для яких різниця достовірна — вказано значення p

		Тижні спостереження													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
Тижні спостереження	0			0,03	0,03						0,03	0,02	0,01	0,02	0,01
	1			0,04								0,03	0,03	0,04	0,01
	2	0,03	0,04			0,03	0,03	0,03	0,03	0,04					
	3	0,03				0,03	0,03	0,03	0,03				0,04		0,02
	4			0,03	0,03						0,03	0,02	0,01	0,02	0,01
	5			0,03	0,03						0,03	0,02	0,01	0,02	0,01
	6			0,03	0,03						0,03	0,02	0,01	0,02	0,01
	7			0,03	0,03						0,03	0,02	0,01	0,02	0,01
	8			0,04								0,02	0,02	0,03	0,01
	12	0,03				0,03	0,03	0,03	0,03						0,02
	16	0,02	0,03			0,02	0,02	0,02	0,02	0,02					
	20	0,01	0,03		0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02					0,04
	24	0,02	0,04			0,02	0,02	0,02	0,02	0,03					0,04
	26	0,01	0,01		0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02		0,04	0,04	

Таблиця А.9 — Індивідуальні та середні значення (М; бали *Ashworth*), стандартна похибка середнього (m), стандартне відхилення (σ) ПС ЗІК та кількість тварин (n) у групі "ЛПП σ_{UV} " впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

		Тривалість спостереження, тижні												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
Номер тварини	1	1	1,5	1	2	2	2	2	2	2	2,5	2	2	2
	2	1	2	2	2	2	1	1	2	1	2	2	2	1
	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	2,5	2	1	1,5
	4	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2,5	2	2	2
	5	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1,5
	6	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1
	7	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3,5	3	2	2
	8	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
М		1,13	2,19	2,13	2,25	2,25	2,13	2,13	2,25	2,13	2,38	2,00	1,75	1,50
σ		0,35	0,53	0,64	0,46	0,46	0,64	0,64	0,46	0,64	0,52	0,53	0,46	0,46
m		0,13	0,19	0,23	0,16	0,16	0,23	0,23	0,16	0,23	0,18	0,19	0,16	0,16
n		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Таблиця А.10 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "ЛПП σ_{UV} " на стандартизованих термінах спостереження за Уїллкоксоном (*Wilcoxon*). На перетині термінів порівняння, для яких різниця достовірна — вказано значення p

		Тижні спостереження														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26	
Тижні спостереження	0		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	
	1	0,01		0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04		
	2	0,01	0,01												0,03	
	3	0,01	0,02												0,03	
	4	0,01	0,01												0,02	
	5	0,01	0,01												0,02	
	6	0,01	0,02												0,03	
	7	0,01	0,02												0,03	
	8	0,01	0,02												0,02	
	12	0,01	0,02												0,03	
	16	0,01	0,02											0,04	0,04	0,01
	20	0,01	0,02										0,04			0,04
	24	0,01	0,04										0,04			
	26	0,01		0,03	0,03	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03	0,01	0,04			

Таблиця А.11 — Середні значення (M ; бали шкали BVB), стандартна похибка середнього (m), стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК та кількість тварин (n) у групі "CORP_{ALIEN}" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	1,65	1,20	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,85	2,50	2,30	2,35	2,1
σ	2,88	2,79	2,98	2,98	2,98	2,98	2,98	2,98	2,77	2,65	2,79	3,00	2,5
m	0,91	0,88	0,94	0,94	0,94	0,94	0,94	0,94	0,88	0,84	0,88	0,95	0,9
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
медіана	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,25	1,00	1,00	1,0

Таблиця А.12 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "CORP_{ALIEN}" на стандартизованих термінах спостереження (1–24-ий тиждень) за Уїлкоксоном (*Wilcoxon*). Примітка: за відсутності зміни ПФ ЗІК достовірність різниці не відображали

		Тижні спостереження											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження	1		0,109	0,285	0,285	0,285	0,285	0,285	0,285	0,735	0,110	0,263	0,463
	2	0,109		0,180	0,180	0,180	0,180	0,180	0,180	0,018	0,005	0,012	0,043
	3	0,285	0,180							0,043	0,008	0,018	0,080
	4	0,285	0,180							0,043	0,008	0,018	0,080
	5	0,285	0,180							0,043	0,008	0,018	0,080
	6	0,285	0,180							0,043	0,008	0,018	0,080
	7	0,285	0,180							0,043	0,008	0,018	0,080
	8	0,285	0,180							0,043	0,008	0,018	0,080
	12	0,735	0,018	0,043	0,043	0,043	0,043	0,043	0,043		0,036	0,080	0,686
	16	0,110	0,005	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,036		0,237	0,398
	20	0,263	0,012	0,018	0,018	0,018	0,018	0,018	0,018	0,080	0,237		0,893
	24	0,463	0,043	0,080	0,080	0,080	0,080	0,080	0,080	0,686	0,398	0,893	

Таблиця А.13 — Індивідуальні та середні значення (M ; бали шкали BVB), стандартна похибка середнього (m), стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК та кількість тварин (n) у групі "NG" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	2,20	6,23	7,38	7,45	7,05	7,48	7,80	8,00	8,30	8,35	8,40	8,45	8,38
σ	2,53	3,01	3,12	2,80	3,21	3,30	3,33	3,38	4,02	3,96	4,12	4,14	4,13
m	0,57	0,67	0,70	0,63	0,72	0,74	0,75	0,75	0,90	0,89	0,92	0,92	0,92
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
медіана	1,50	7,25	8,50	8,25	8,00	8,00	8,00	8,00	8,25	8,50	9,00	9,00	8,50

Таблиця А.14 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "NG" на стандартизованих термінах спостереження (1–26-ий тиждень) за Уїлкоксоном (Wilcoxon)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
Тижні спостереження	1		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	2	0,000		0,001	0,001	0,022	0,003	0,005	0,003	0,007	0,007	0,009	0,009	0,008
	3	0,000	0,001		0,756	0,421	0,776	0,201	0,118	0,157	0,099	0,100	0,117	0,131
	4	0,000	0,001	0,756		0,478	0,811	0,287	0,113	0,171	0,122	0,107	0,112	0,145
	5	0,000	0,022	0,421	0,478		0,060	0,021	0,010	0,045	0,037	0,037	0,035	0,059
	6	0,000	0,003	0,776	0,811	0,060		0,096	0,021	0,065	0,059	0,047	0,052	0,102
	7	0,000	0,005	0,201	0,287	0,021	0,096		0,110	0,109	0,093	0,140	0,125	0,245
	8	0,000	0,003	0,118	0,113	0,010	0,021	0,110		0,379	0,244	0,234	0,210	0,397
	12	0,000	0,007	0,157	0,171	0,045	0,065	0,109	0,379		0,666	0,650	0,505	0,851
	16	0,000	0,007	0,099	0,122	0,037	0,059	0,093	0,244	0,666		0,834	0,484	1,000
	20	0,000	0,009	0,100	0,107	0,037	0,047	0,140	0,234	0,650	0,834		0,686	0,779
	24	0,000	0,009	0,117	0,112	0,035	0,052	0,125	0,210	0,505	0,484	0,686		0,721
	26	0,000	0,008	0,131	0,145	0,059	0,102	0,245	0,397	0,851	1,000	0,779	0,721	

Таблиця А.15 — Достовірність різниці між ПФ ЗІК у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

Тижні	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
"CORPALIEN" — "ЛПП"										
1	135,0	216,0	80,0	0,0	1,0	0,0	1,0000	10,0	16,0	1,0
2	116,0	235,0	61,0	-1,0	0,3	-1,1	0,2646	10,0	16,0	0,3
3	108,5	242,5	53,5	-1,4	0,2	-1,5	0,1347	10,0	16,0	0,2
4	115,5	235,5	60,5	-1,0	0,3	-1,1	0,2528	10,0	16,0	0,3
5	116,0	235,0	61,0	-1,0	0,3	-1,1	0,2652	10,0	16,0	0,3
6	113,0	238,0	58,0	-1,1	0,3	-1,3	0,2067	10,0	16,0	0,3
7	113,5	237,5	58,5	-1,1	0,3	-1,2	0,2178	10,0	16,0	0,3
8	125,5	225,5	70,5	-0,5	0,6	-0,6	0,5617	10,0	16,0	0,6
12	142,5	208,5	72,5	0,4	0,7	0,4	0,6992	10,0	16,0	0,7
16	159,5	191,5	55,5	1,3	0,2	1,3	0,1986	10,0	16,0	0,2
20	144,5	206,5	70,5	0,5	0,6	0,5	0,6241	10,0	16,0	0,6
24	140,5	210,5	74,5	0,3	0,8	0,3	0,7873	10,0	16,0	0,8
"CORPALIEN" — "ЛППΣ"										
1	244,0	1031	189,0	-0,3	0,8	-0,3	0,7830	10,0	40,0	0,8
2	197,0	1078	142,0	-1,4	0,2	-1,5	0,1282	10,0	40,0	0,2
3	186,5	1089	131,5	-1,6	0,1	-1,8	0,0796	10,0	40,0	0,1
4	187,5	1088	132,5	-1,6	0,1	-1,7	0,0821	10,0	40,0	0,1
5	183,5	1092	128,5	-1,7	0,1	-1,8	0,0673	10,0	40,0	0,1

Продовження табл. А.15

Тиждні	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
6	179,5	1096	124,5	-1,8	0,1	-1,9	0,0551	10,0	40,0	0,1
7	179,5	1096	124,5	-1,8	0,1	-1,9	0,0552	10,0	40,0	0,1
8	181,0	1094	126,0	-1,8	0,1	-1,9	0,0586	10,0	40,0	0,1
12	225,5	1050	170,5	-0,7	0,5	-0,7	0,4713	10,0	40,0	0,5
16	259,5	1016	195,5	0,1	0,9	0,1	0,9217	10,0	40,0	0,9
"NG" — "CORPALIEN"										
1	331,0	134,0	79,0	-0,9	0,4	-0,9	0,3462	20,0	10,0	0,4
2	385,5	79,5	24,5	-3,3	0,0	-3,4	0,0008	20,0	10,0	0,0
3	393,0	72,0	17,0	-3,6	0,0	-3,7	0,0002	20,0	10,0	0,0
4	393,0	72,0	17,0	-3,6	0,0	-3,7	0,0002	20,0	10,0	0,0
5	390,5	74,5	19,5	-3,5	0,0	-3,6	0,0004	20,0	10,0	0,0
6	393,5	71,5	16,5	-3,7	0,0	-3,7	0,0002	20,0	10,0	0,0
7	394,5	70,5	15,5	-3,7	0,0	-3,7	0,0002	20,0	10,0	0,0
8	395,5	69,5	14,5	-3,7	0,0	-3,8	0,0002	20,0	10,0	0,0
12	386,5	78,5	23,5	-3,3	0,0	-3,4	0,0008	20,0	10,0	0,0
16	385,5	79,5	24,5	-3,3	0,0	-3,3	0,0009	20,0	10,0	0,0
20	386,5	78,5	23,5	-3,3	0,0	-3,4	0,0008	20,0	10,0	0,0
24	384,5	80,5	25,5	-3,3	0,0	-3,3	0,0011	20,0	10,0	0,0
"NG" — "JIII"										
1	414,0	252,0	116,0	-1,4	0,2	-1,4	0,1479	20,0	16,0	0,2
2	498,5	167,5	31,5	-4,1	0,0	-4,1	0,0000	20,0	16,0	0,0
3	508,5	157,5	21,5	-4,4	0,0	-4,4	0,0000	20,0	16,0	0,0
4	510,0	156,0	20,0	-4,4	0,0	-4,5	0,0000	20,0	16,0	0,0
5	502,5	163,5	27,5	-4,2	0,0	-4,2	0,0000	20,0	16,0	0,0
6	507,5	158,5	22,5	-4,4	0,0	-4,4	0,0000	20,0	16,0	0,0
7	514,5	151,5	15,5	-4,6	0,0	-4,6	0,0000	20,0	16,0	0,0
8	515,5	150,5	14,5	-4,6	0,0	-4,7	0,0000	20,0	16,0	0,0
12	508,5	157,5	21,5	-4,4	0,0	-4,4	0,0000	20,0	16,0	0,0
16	507,5	158,5	22,5	-4,4	0,0	-4,4	0,0000	20,0	16,0	0,0
20	506,5	159,5	23,5	-4,3	0,0	-4,4	0,0000	20,0	16,0	0,0
24	509,0	157,0	21,0	-4,4	0,0	-4,4	0,0000	20,0	16,0	0,0
"NG" — "JIIIΣ"										
1	680	1150	330	-1	0	-1	0,2513	20	40	0
2	871	959	139	-4	0	-4	0,0000	20	40	0
3	905	925	105	-5	0	-5	0,0000	20	40	0
4	892	939	119	-4	0	-4	0,0000	20	40	0
5	854	976	156	-4	0	-4	0,0001	20	40	0
6	873	958	138	-4	0	-4	0,0000	20	40	0
7	883	948	128	-4	0	-4	0,0000	20	40	0
8	875	956	136	-4	0	-4	0,0000	20	40	0
12	859	972	152	-4	0	-4	0,0001	20	40	0
16	858	973	153	-4	0	-4	0,0001	20	40	0
"JIII" — "JIIIΣ"										
1	435	1162	299	0	1	0	0,6818	16	40	1
2	422	1174	286	-1	1	-1	0,5176	16	40	1
3	425	1171	289	-1	1	-1	0,5666	16	40	1
4	408	1189	272	-1	0	-1	0,3612	16	40	0

Продовження табл. А.15

Тижні	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
5	401	1195	265	-1	0	-1	0,3021	16	40	0
6	401	1196	265	-1	0	-1	0,3021	16	40	0
7	396	1201	260	-1	0	-1	0,2604	16	40	0
8	367	1230	231	-2	0	-2	0,0886	16	40	0
12	374	1223	238	-1	0	-2	0,1241	16	40	0
16	381	1216	245	-1	0	-1	0,1626	16	40	0

Таблиця А.16 — Індивідуальні та середні значення (М; *бали Ashworth*), стандартна похибка середнього (m), стандартне відхилення (σ) ПС ЗІК та кількість тварин (n) у групі "ЛПШ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
М	0,13	0,81	1,19	1,75	1,94	2,06	2,31	2,41	2,31	2,44	2,59	2,56	2,50
σ	0,22	0,40	0,75	1,11	1,17	1,22	1,18	1,52	1,35	1,41	1,43	1,46	1,51
m	0,06	0,10	0,19	0,28	0,29	0,31	0,30	0,38	0,34	0,35	0,36	0,36	0,38
n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
медіана	0,00	1,00	1,00	1,75	2,00	2,50	2,50	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00

Таблиця А.17 — Індивідуальні та середні значення (М; *бали Ashworth*), стандартна похибка середнього (m), стандартне відхилення (σ) ПС ЗІК та кількість тварин (n) у групі "СОРРАЛІЕН" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
М	2,30	2,45	2,65	2,70	3,40	3,60	3,60	3,50	3,20	2,90	2,80	2,70	3,30
σ	0,35	0,72	0,58	0,48	0,91	0,70	0,74	0,71	0,63	0,88	0,92	0,95	0,96
m	0,11	0,23	0,18	0,15	0,29	0,22	0,23	0,22	0,20	0,28	0,29	0,30	0,30
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
медіана	2,50	2,75	3,00	3,00	4,00	4,00	4,00	4,00	3,25	3,00	3,00	3,00	4,00

Таблиця А.18 — Індивідуальні та середні значення (M ; *бали Ashworth*), стандартна похибка середнього (m), стандартне відхилення (σ) ПС ЗІК та кількість тварин (n) у групі "NG" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	0,48	0,58	0,98	1,13	1,25	1,18	1,43	1,58	1,40	1,58	1,75	1,68	1,65
σ	0,41	0,44	0,53	0,58	0,62	0,77	0,57	0,78	0,88	0,61	0,79	0,80	0,81
m	0,09	0,10	0,12	0,13	0,14	0,17	0,13	0,18	0,20	0,14	0,18	0,18	0,18
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
<i>медіана</i>	0,50	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,50	2,00	2,00	2,00

Таблиця А.19 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "CORP_{ALIEN}" на стандартизованих термінах спостереження (1–24-ий тиждень) за Уїлкоксоном (*Wilcoxon*). Примітка: за відсутності зміни ПФ ЗІК достовірність різниці не відображали

		Тижні спостереження											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження	1		0,45	0,11	0,050	0,013	0,008	0,008	0,008	0,012	0,09	0,11	0,21
	2	0,45		0,11	0,07	0,008	0,005	0,005	0,008	0,008	0,21	0,25	0,45
	3	0,11	0,11			0,008	0,005	0,005	0,008	0,012	0,40	0,42	0,75
	4	0,050	0,07			0,011	0,008	0,008	0,012	0,018	0,46	0,69	1,00
	5	0,013	0,008	0,008	0,011		0,07	0,27	0,50	0,29	0,14	0,038	0,038
	6	0,008	0,005	0,005	0,008	0,07		1,00		0,028	0,043	0,018	0,018
	7	0,008	0,005	0,005	0,008	0,27	1,00		0,47	0,09	0,028	0,012	0,012
	8	0,008	0,008	0,008	0,012	0,50		0,47		0,043	0,043	0,018	0,018
	12	0,012	0,008	0,012	0,018	0,29	0,028	0,09	0,043		0,27	0,07	0,07
	16	0,09	0,21	0,40	0,46	0,14	0,043	0,028	0,043	0,27		0,59	0,18
	20	0,11	0,25	0,42	0,69	0,038	0,018	0,012	0,018	0,07	0,59		
	24	0,21	0,45	0,75	1,00	0,038	0,018	0,012	0,018	0,07	0,18		

Таблиця А.20 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "NG" на стандартизованих термінах спостереження (1–26-ий тиждень) за Уїллоксоном (Wilcoxon)

		Тижні спостереження													
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	25	26
Тижні спостереження	1		0,49	0,003	0,001	0,003	0,005	0,001	0,001	0,003	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001
	2	0,49		0,005	0,003	0,001	0,004	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001
	3	0,003	0,005		0,31	0,09	0,27	0,011	0,011	0,10	0,004	0,002	0,007	0,002	0,007
	4	0,001	0,003	0,31		0,37	0,84	0,041	0,022	0,12	0,005	0,005	0,014	0,005	0,014
	5	0,003	0,001	0,09	0,37		0,51	0,06	0,015	0,20	0,013	0,005	0,019	0,008	0,026
	6	0,005	0,004	0,27	0,84	0,51		0,028	0,005	0,10	0,008	0,003	0,013	0,005	0,018
	7	0,001	0,000	0,011	0,041	0,06	0,028		0,09	0,81	0,07	0,018	0,09	0,028	0,13
	8	0,001	0,000	0,011	0,022	0,015	0,005	0,09		0,06	1,00	0,080	0,42	0,25	0,50
	12	0,003	0,002	0,10	0,12	0,20	0,10	0,81	0,06		0,14	0,012	0,07	0,06	0,17
	16	0,000	0,000	0,004	0,005	0,013	0,008	0,07	1,00	0,14		0,043	0,42	0,07	0,42
	20	0,000	0,000	0,002	0,005	0,005	0,003	0,018	0,08	0,012	0,043		0,18		0,18
	24	0,001	0,001	0,007	0,014	0,019	0,013	0,09	0,42	0,07	0,42	0,18		0,59	1,00
	25	0,000	0,000	0,002	0,005	0,008	0,005	0,028	0,25	0,06	0,07		0,59		
	26	0,001	0,001	0,007	0,014	0,026	0,018	0,13	0,50	0,17	0,42	0,18	1,00		

Таблиця А.21 — Достовірність різниці між ПС ЗІК у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

Тижні	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
"NG" — "CORPALIEN"										
1	255	210	0	4	0	4	0,0000	10	20	0
2	251	215	5	4	0	4	0,0000	10	20	0
3	251	214	4	4	0	4	0,0000	10	20	0
4	249	216	6	4	0	4	0,0000	10	20	0
5	248	217	7	4	0	4	0,0000	10	20	0
6	251	214	4	4	0	4	0,0000	10	20	0
7	250	216	6	4	0	4	0,0000	10	20	0
8	245	221	11	4	0	4	0,0000	10	20	0
12	243	223	13	4	0	4	0,0001	10	20	0
16	232	234	24	3	0	3	0,0005	10	20	0
20	215	251	41	3	0	3	0,0065	10	20	0
24	213	253	43	3	0	3	0,0089	10	20	0
"NG" — "ЛІПІ"										
1	220	446	84	-2	0	-3	0,0080	16	20	0
2	347	320	110	2	0	2	0,0668	16	20	0
3	324	342	132	1	0	1	0,3458	16	20	0
4	350	317	107	2	0	2	0,0757	16	20	0
5	356	310	100	2	0	2	0,0459	16	20	0
6	367	299	89	2	0	2	0,0199	16	20	0
7	380	287	77	3	0	3	0,0061	16	20	0
8	355	312	102	2	0	2	0,0550	16	20	0

Продовження табл. А.21

Тижні	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
12	362	304	94	2	0	2	0,0324	16	20	0
16	361	305	95	2	0	2	0,0345	16	20	0
20	362	304	94	2	0	2	0,0317	16	20	0
24	361	306	96	2	0	2	0,0363	16	20	0
26	354	313	103	2	0	2	0,0614	16	20	0
"CORPALIEN" — "ЛПП"										
1	215	136	0	4	0	4	0,0000	10	16	0
2	209	143	7	4	0	4	0,0000	10	16	0
3	203	148	12	4	0	4	0,0002	10	16	0
4	175	177	41	2	0	2	0,0308	10	16	0
5	191	160	24	3	0	3	0,0030	10	16	0
6	196	155	19	3	0	3	0,0010	10	16	0
7	191	160	24	3	0	3	0,0027	10	16	0
8	170	181	45	2	0	2	0,0570	10	16	0
12	166	185	49	2	0	2	0,0987	10	16	0
16	146	205	69	1	1	1	0,5663	10	16	1
20	135	216	80	0	1	0	0,9783	10	16	1
24	135	217	80	0	1	0	1,0000	10	16	1

Таблиця А.22 — Індивідуальні, середні значення (М) та стандартна похибка середнього (m) Н- та М-відповіді, індексу Н/М у задніх кінцівках інтактних дорослих тварин (група №6, табл. 2.1)

М, мв	Н, мв	Н/М, %	
10	4	40	
8,5	2,1	24,7	
10,2	4	39,2	
11	4,1	37,3	
6,1	1,3	21,3	
8,8	2,1	23,9	
4,2	1,1	26,2	
8,9	5,1	57,3	
3,2	1,1	34,4	
7,5	2,6	34,7	
14	3	21,4	
2,1	1	47,6	
12	6	50	
5,5	1,1	20	
2,13809	2,757143	34,14286	М
0,919687	0,440369	3,165347	m

Таблиця А.23 — Індивідуальні, середні значення (М) та стандартна похибка середнього (m) Н- та М-відповіді, індексу Н/М у задніх кінцівках тварин групи "ЛПП" на 28-му тижні спостереження

ЗІК				ЗКК		
М, мв	Н, мв	Н/М, %		М, мв	Н, мв	Н/М, %
12	9,6	80		5,54	6,73	121,5
8	8	100		12	18,8	156,7
20	6	30		17	8	47,1
8,4	8	95,2		10,4	6	57,7
6	6	100		5,33	4,67	87,6
12	4,7	39,2		5	2	40
11,06667	7,05	74,06667	М	9,211667	7,7	85,1
2,030873	0,731095	12,88986	m	1,9675	2,372072	18,87374

Таблиця А.24 — Індивідуальні, середні значення (М) та стандартна похибка середнього (m) Н- та М-відповіді, індексу Н/М у задніх кінцівках тварин групи "CORP ALIEN" на 26-му тижні спостереження

ЗІК				ЗКК		
М, мв	Н, мв	Н/М, %		М, мв	Н, мв	Н/М, %
10	6,2	62		7	4	57,1
28	3	10,7		5	4	80
14	13	92,9		16	16	100
10	9	90		23,2	10	43,1
12	16	133,3		12	5,8	48,3
14,4	11,2	77,8		25	12	48
11,6	8	68,96		6,6	7,2	109,1
14,28571	9,485714	76,52286	М	13,54286	8,428571	69,37143
2,377216	1,640474	14,03726	m	3,074229	1,691676	10,20149

Таблиця А.25 — Індивідуальні, середні значення (М) та стандартна похибка середнього (m) Н- та М-відповіді, індексу Н/М у задніх кінцівках тварин групи "NG" на 28-му тижні спостереження

ЗІК				ЗКК		
М, мв	Н, мв	Н/М, %		М, мв	Н, мв	Н/М, %
17,5	12	68,6		5,2	5,2	100
30	10	33,3		25	10	40
6,5	5	76,9		5	3,5	70
10	10	100		15,5	6,5	41,9
19	7,5	39,5		14,5	14	96,6
29	20	68,97		20,5	16	78
12	12	100		12	8	66,7
15	10,5	70		20	10	50
17,5	17,5	100		25	11	44
15	15	100		10	10	100
17,15	11,95	75,727	М	15,27	9,42	68,72
2,379367	1,424878	7,887955	m	2,321544	1,207274	7,696807

Таблиця А.26 — Достовірність різниці між основними показниками ЕНМГ зазначених експериментальних груп (*Wilcoxon matched pairs test*)

Пари зрівняння	Показники тесту			
	Valid	T	Z	p-value
"ЛПП"				
М, мв: ЗІК vs ЗКК	6	6,000000	0,943456	0,345448
Н, мв: ЗІК vs ЗКК	6	8,500000	0,419314	0,674987
Н/М, %: ЗІК vs ЗКК	6	6,000000	0,943456	0,345448
"CORP_{ALIEN}"				
М, мв: ЗІК vs ЗКК	6	10,00000	0,104828	0,916512
Н, мв: ЗІК vs ЗКК	7	13,00000	0,169031	0,865772
Н/М, %: ЗІК vs ЗКК	7	12,00000	0,338062	0,735317
"NG"				
М, мв: ЗІК vs ЗКК	9	17,00000	0,651584	0,514670
Н, мв: ЗІК vs ЗКК	9	7,50000	1,777047	0,075561
Н/М, %: ЗІК vs ЗКК	9	17,00000	0,651584	0,514670

Таблиця А.27 — Достовірність різниці між значеннями амплітули М- та Н- відповіді у ЗІК та ЗКК групи інтактних тварин, груп "ЛПП", "NG" та "CORP_{ALIEN}" (*Wilcoxon matched pairs test*)

Пари зрівняння	Позазники тесту			
	Valid	T	Z	p-value
"Інтактні": М, МВ vs Н, МВ	14	0,00000	3,295765	0,000982
"ЛПП" ЗІК: М, МВ vs Н, МВ	4	0,00000	1,825742	0,067890
"ЛПП" ЗКК: М, МВ vs Н, МВ	6	7,00000	0,733799	0,463072
"CORP _{ALIEN} " ЗІК: М, МВ vs Н, МВ	7	6,00000	1,352247	0,176297
"CORP _{ALIEN} " ЗКК: М, МВ vs Н, МВ	6	1,00000	1,991741	0,046400
"NG" ЗІК: М, МВ vs Н, МВ	6	0,00000	2,201398	0,027709
"NG" ЗКК: М, МВ vs Н, МВ	8	0,00000	2,520504	0,011719

Таблиця А.28 — Достовірність різниці між значеннями амплітули М- та Н- відповіді, інтексу Н/М у ЗІК та ЗКК зазначених експериментальних груп наприкінці спостереження (*Mann-Whitney U-test*)

"Інтактні" — "ЛПП"										
	Rank	Rank	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid	Valid	2*1side
ЗІК М,	134,000	76,0000	29,0000	-	0,30255	-	0,30182	14	6	0,3118
ЗІК Н, МВ	108,000	102,000	3,00000	-	0,00149	-	0,00143	14	6	0,0003
ЗІК Н/М,	117,500	92,5000	12,5000	-	0,01676	-	0,01668	14	6	0,0117
ЗКК М,	141,500	68,5000	36,5000	-	0,68005	-	0,67993	14	6	0,6589
ЗКК Н,	116,500	93,5000	11,5000	-	0,01334	-	0,01310	14	6	0,0087
ЗКК	111,500	98,5000	6,50000	-	0,00389	-	0,00387	14	6	0,0015
"Інтактні" — "CORP _{ALIEN} "										
	Rank	Rank	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid	Valid	2*1side
ЗІК М,	118,000	113,000	13,0000	-	0,00808	-	0,00796	14	7	0,0056
ЗІК Н, МВ	110,500	120,500	5,50000	-	0,00133	-	0,00130	14	7	0,0003
ЗІК Н/М,	119,000	112,000	14,0000	-	0,01005	-	0,01005	14	7	0,0074
ЗКК М,	135,500	95,5000	30,5000	-	0,17931	-	0,17916	14	7	0,1717
ЗКК Н,	114,000	117,000	9,00000	-	0,00321	-	0,00306	14	7	0,0016
ЗКК	113,000	118,000	8,00000	-	0,00251	-	0,00251	14	7	0,0011
"Інтактні" — "NG"										
	Rank	Rank	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid	Valid	2*1side
ЗІК М,	120,000	180,000	15,0000	-	0,00141	-	0,00140	14	10	0,0006
ЗІК Н, МВ	107,000	193,000	2,00000	-	0,00007	-	0,00007	14	10	0,0000
ЗІК Н/М,	117,000	183,000	12,0000	-	0,00076	-	0,00074	14	10	0,0002
ЗКК М,	133,000	167,000	28,0000	-	0,01510	-	0,01503	14	10	0,0129
ЗКК Н,	111,000	189,000	6,00000	-	0,00020	-	0,00019	14	10	0,0000
ЗКК	116,000	184,000	11,0000	-	0,00061	-	0,00060	14	10	0,0001

Продовження табл. А.28

"ЛІПІ" — "CORP_{ALIEN}"										
	Rank	Rank	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid	Valid	2*1side
ЗІК М, МВ	34,0000	57,0000	13,0000	-	0,28397	-	0,28064	6	7	0,2948
ЗІК Н, МВ	33,0000	58,0000	12,0000	-	0,22464	-	0,22143	6	7	0,2342
ЗІК Н/М,	45,0000	46,0000	18,0000	0,3571	0,72098	0,3576	0,72061	6	7	0,7307
ЗКК М,	35,0000	56,0000	14,0000	-	0,35311	-	0,35178	6	7	0,3659
ЗКК Н,	40,0000	51,0000	19,0000	-	0,83032	-	0,83009	6	7	0,8356
ЗКК Н/М,	45,0000	46,0000	18,0000	0,3571	0,72098	0,3571	0,72098	6	7	0,7307
"ЛІПІ" — "NG"										
	Rank	Rank	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid	Valid	2*1side
ЗІК М, МВ	36,0000	100,000	15,0000	-	0,11577	-	0,11417	6	10	0,1178
ЗІК Н, МВ	29,0000	107,000	8,00000	-	0,01970	-	0,01934	6	10	0,0159
ЗІК Н/М,	50,0000	86,0000	29,0000	-	0,95675	-	0,95559	6	10	0,9577
ЗКК М,	38,0000	98,0000	17,0000	-	0,17515	-	0,17420	6	10	0,1805
ЗКК Н,	40,5000	95,5000	19,5000	-	0,27807	-	0,27630	6	10	0,2634
ЗКК Н/М,	55,5000	80,5000	25,5000	0,4338	0,66439	0,4345	0,66392	6	10	0,6353
"CORP_{ALIEN}" — "NG"										
	Rank	Rank	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid	Valid	2*1side
ЗІК М, МВ	49,5000	103,500	21,5000	-	0,20456	-	0,20261	7	10	0,1932
ЗІК Н, МВ	53,0000	100,000	25,0000	-	0,35387	-	0,35328	7	10	0,3638
ЗІК Н/М,	61,0000	92,0000	33,0000	-	0,88361	-	0,88290	7	10	0,8867
ЗКК М,	59,0000	94,0000	31,0000	-	0,73267	-	0,73172	7	10	0,7396
ЗКК Н,	58,0000	95,0000	30,0000	-	0,66055	-	0,65818	7	10	0,6690
ЗКК Н/М,	66,0000	87,0000	32,0000	0,2439	0,80725	0,2445	0,80678	7	10	0,8125

Додаток Б

Результати статистичної обробки даних клітинного електрофізіологічного,
молекулярно-генетичного та імунологічного та дослідження

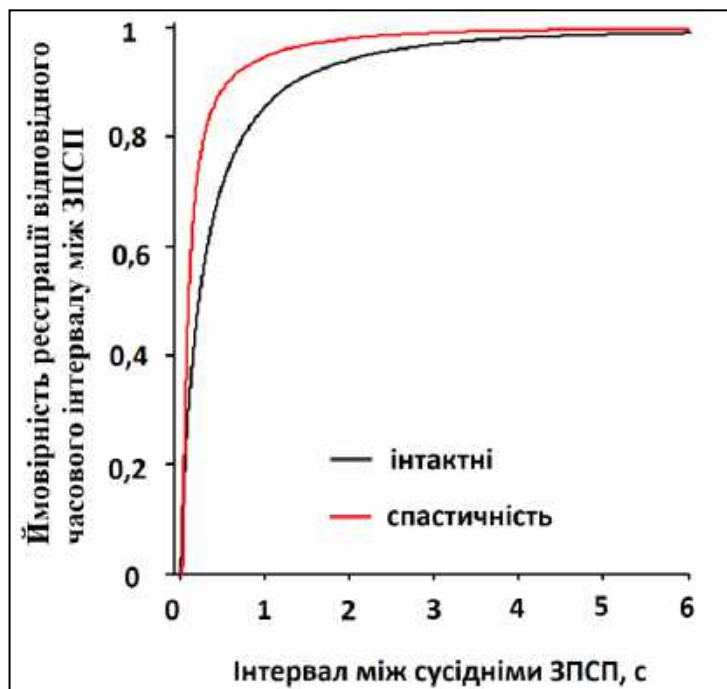


Рисунок Б.1 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень тривалості інтервалу між сусідніми ЗПСП — у нейронів II-ї пластини інтактних тварин (кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=17320$) та аналогічних нейронів тварин з синдромом посттравматичної спастичності ($n=20304$). Кумулятивна ймовірність реєстрації відповідного часового інтервалу між ЗПСП. По осі ординат відображено кумулятивну ймовірність реєстрації певного інтервалу між ЗПСП, величину якого відкладено по осі абсцис. Різниця між когортами статистично значуща ($p<0,001$), тривалість інтервалу між сусідніми ЗПСП у випадку синдрому спастичності достовірно менша

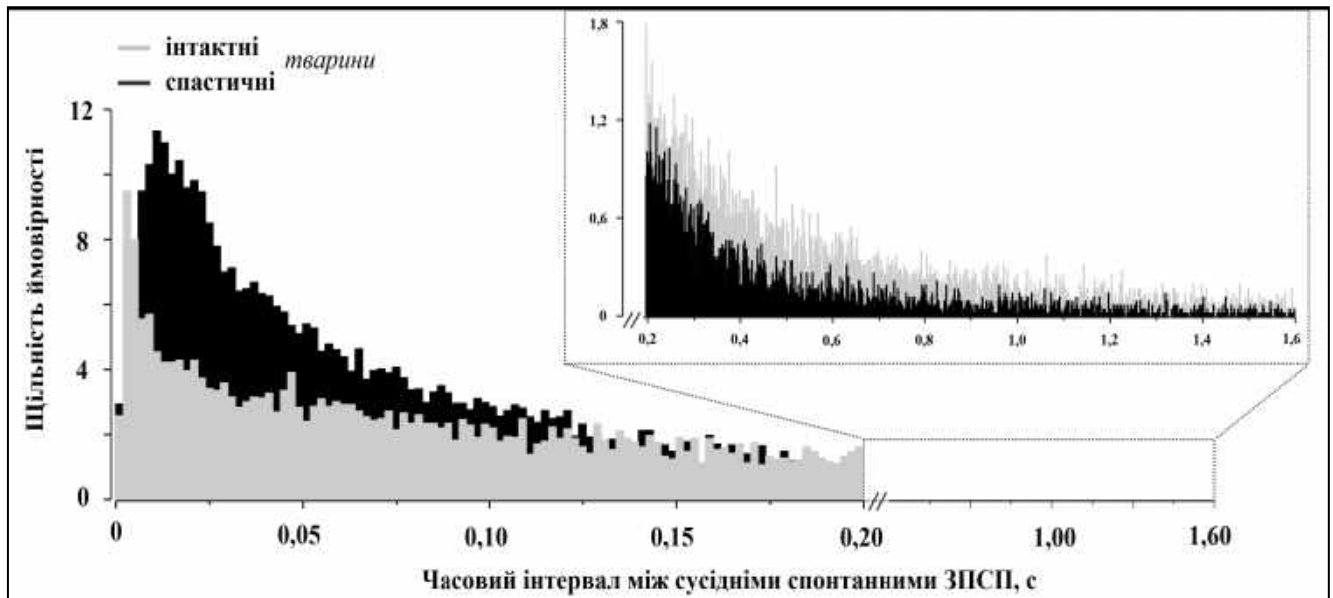


Рисунок Б.2 — Щільність ймовірності реєстрації певного часового інтервалу між спонтанними ЗПСП для нейронів інтактних (блідо-сірий) та спастичних (чорний) тварин

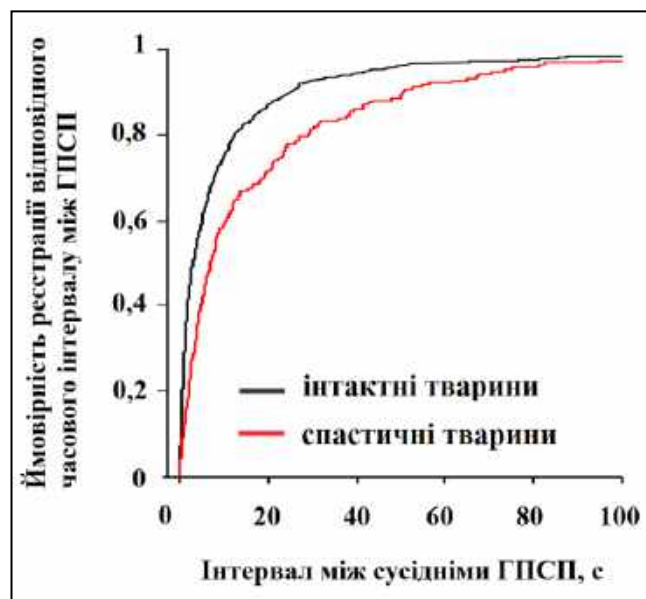


Рисунок Б.3 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень тривалості інтервалу між сусідніми ГПСП — у нейронів II-ї пластини інтактних тварин (кількість залучених до аналізу ГПСП — $n=615$) та аналогічних нейронів тварин з синдромом посттравматичної спастичності ($n=194$). Кумулятивна ймовірність реєстрації відповідного часового інтервалу між ГПСП. Різниця між когортами статистично значуща ($p<0,05$), тривалість інтервалу між сусідніми ГПСП у випадку синдрому спастичності достовірно більша

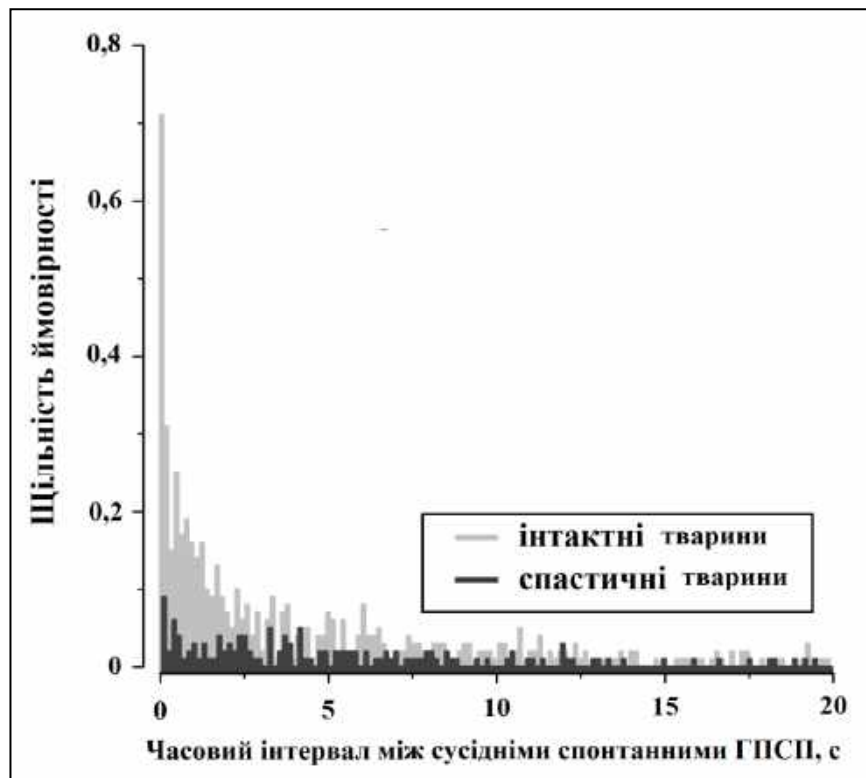


Рисунок Б.4 — Щільність ймовірності реєстрації певного інтервалу між спонтанними ГПСП для нейронів інтактних (*блідо-сірий*) та спастичних (*чорний*) тварин

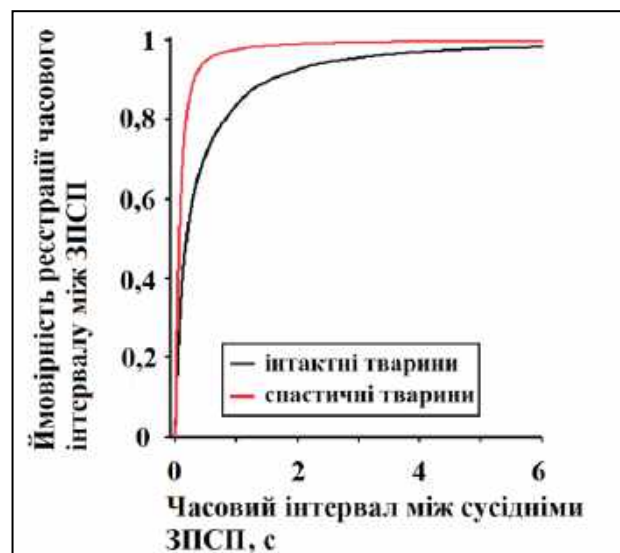


Рисунок Б.5 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень тривалості інтервалу між сусідніми ЗПСП — у адаптивних нейронів II-ї пластини інтактних тварин (*кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=8200$*) та аналогічних нейронів тварин з синдромом посттравматичної спастичності (*$n=16749$*). Кумулятивна ймовірність реєстрації відповідного часового інтервалу між ЗПСП. Різниця між когортами статистично значуща ($p<0,001$), тривалість інтервалу між сусідніми ЗПСП у випадку синдрому спастичності достовірно менша

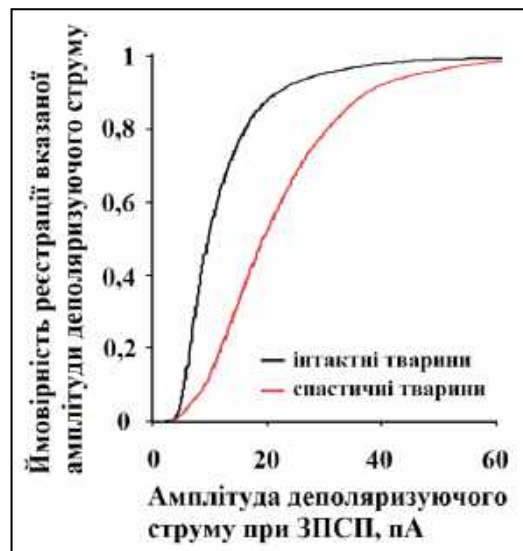


Рисунок Б.6 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень амплітуди деполяризуючого струму, реєстрованого під час ЗПСП — у адаптивних нейронів II-ї пластини інтактних тварин (кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=8221$) та аналогічних нейронів тварин з синдромом посттравматичної спастичності ($n=16762$). Кумулятивна ймовірність реєстрації відповідної амплітуди деполяризуючого струму. Різниця між когортами статистично значуща ($p<0,001$), величина амплітуди деполяризуючого струму у випадку синдрому спастичності достовірно більша

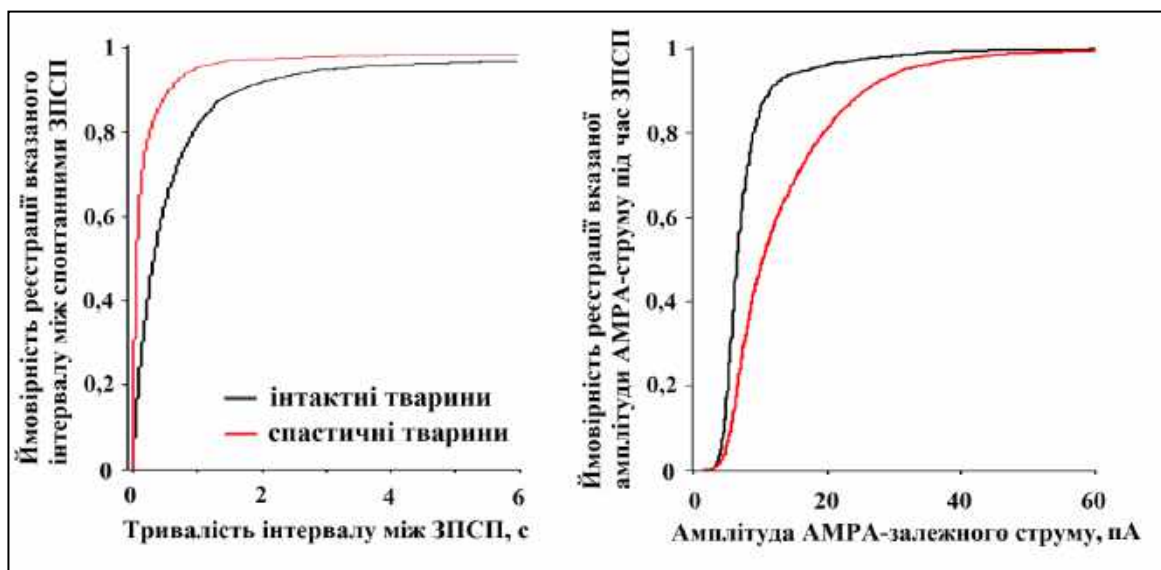


Рисунок Б.7 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень тривалості інтервалу між сусідніми ЗПСП та амплітуди AMPA-струму під час спонтанних ЗПСП, реєстрованих для адаптивних нейронів драглистої речовини інтактних (кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=1267$) та спастичних тварин (кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=3777$). Кумулятивна ймовірність реєстрації значень відповідних параметрів. Різниця між когортами статистично значуща для всіх перелічених показників ($p<0,001$)

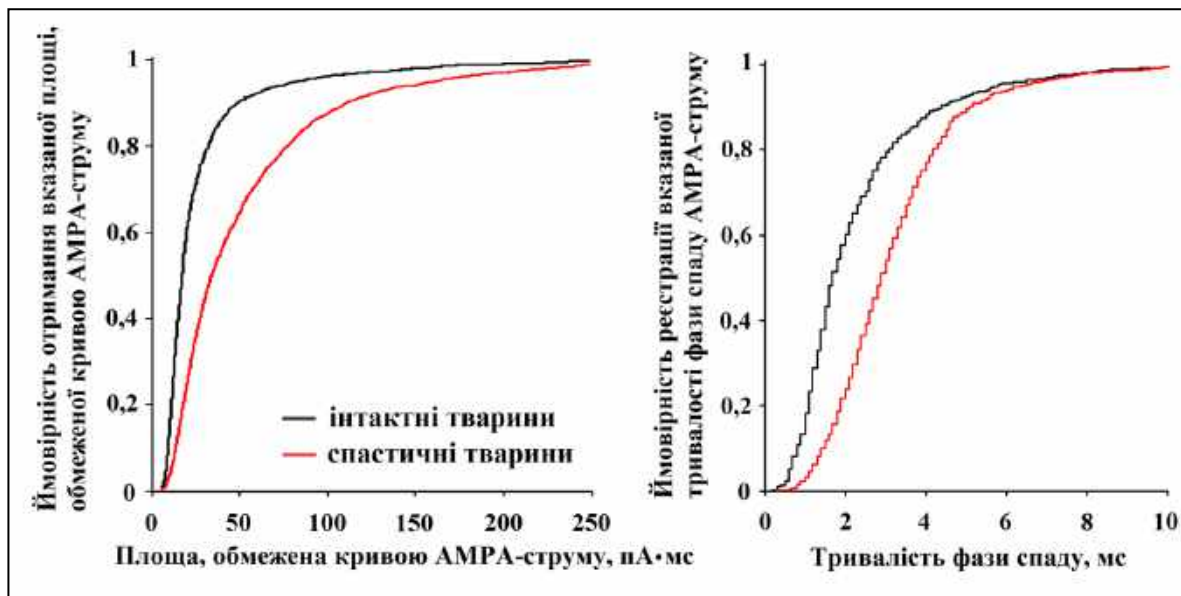


Рисунок Б.8 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень площі, обмеженої кривою, та тривалості фази спаду АМРА-струму під час спонтанних ЗПСП, реєстрованих у адаптивних нейронах драглистої речовини інтактних та спастичних тварин (кількість аналізованих подій — див. рис. 4.19 а). Кумулятивна ймовірність реєстрації значень відповідних параметрів. Різниця між когортами статистично значуща для всіх перелічених показників ($p < 0,001$)

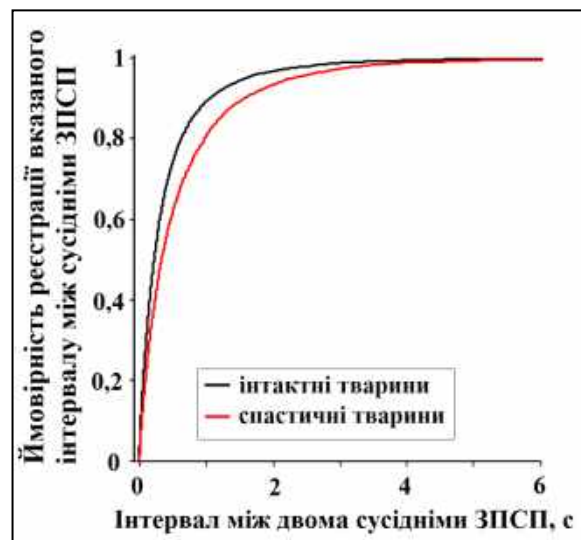


Рисунок Б.9 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень часового інтервалу між сусідніми ЗПСП, реєстрованих у тонічних нейронів драглистої речовини інтактних (кількість досліджених нейронів — $n=15$; кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=9665$) та спастичних тварин (кількість досліджених нейронів — $n=10$; кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=3532$). Кумулятивна ймовірність реєстрації відповідного інтервалу. Різниця між когортами статистично значуща ($p < 0,001$), тривалість більшості інтервалів у випадку синдрому спастичності достовірно більша

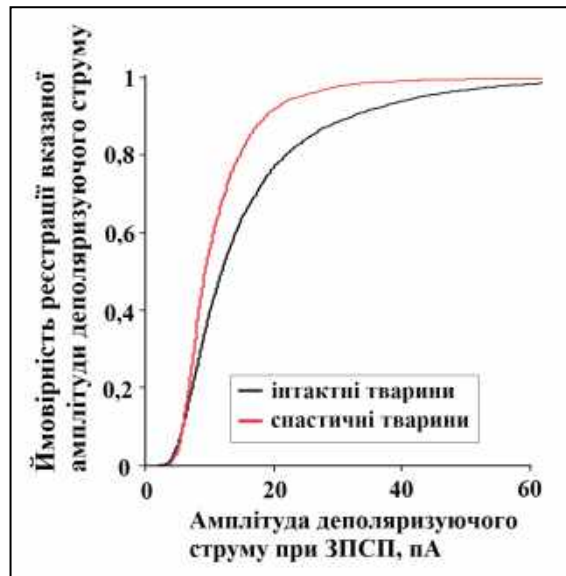


Рисунок Б.10 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень амплітуди деполяризуючого струму, реєстрованого під час ЗПСП у тонічних нейронів драглистої речовини інтактних (кількість досліджених нейронів — $n=15$; кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=9682$) та спастичних тварин (кількість досліджених нейронів — $n=10$; кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=3542$).

Кумулятивна ймовірність ресстрації відповідної амплітуди деполяризуючого струму. Різниця між когортами статистично значуща ($p<0,001$), величина амплітуди деполяризуючого струму у випадку синдрому спастичності достовірно менша

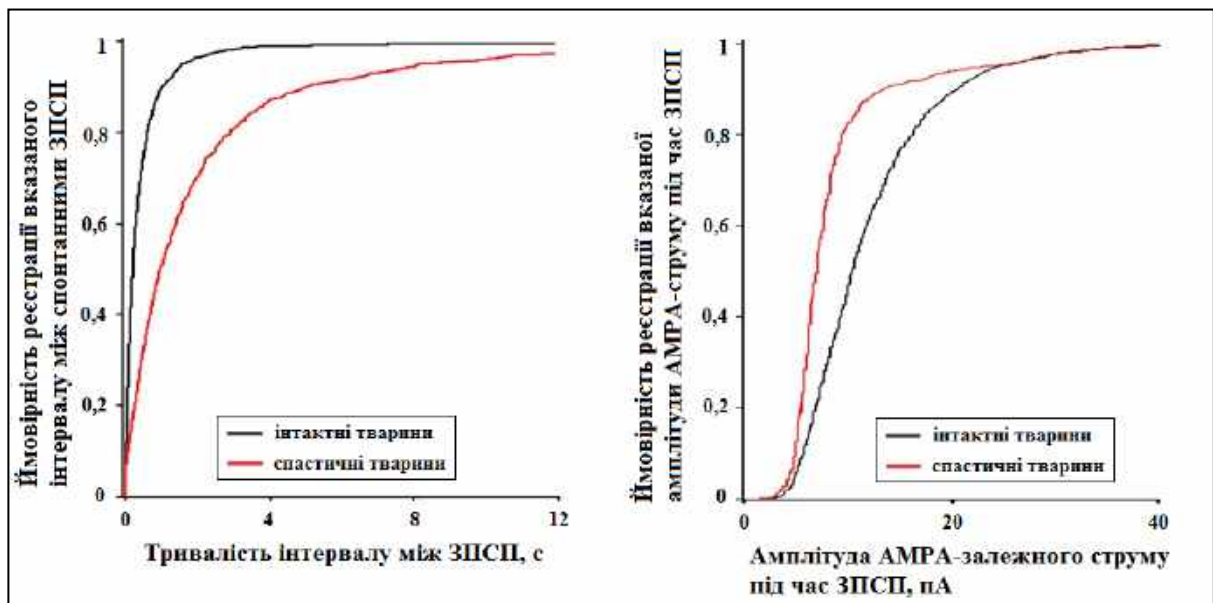


Рисунок Б.11 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень тривалості інтервалу між сусідніми ЗПСП та амплітуди АМРА-струму під час спонтанних ЗПСП, реєстрованих для тонічних нейронів драглистої речовини інтактних (кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=8200$) та спастичних тварин (кількість залучених до аналізу ЗПСП — $n=16749$). Кумулятивна ймовірність ресстрації значень відповідних параметрів. Різниця між когортами статистично значуща для всіх перелічених показників ($p<0,001$)

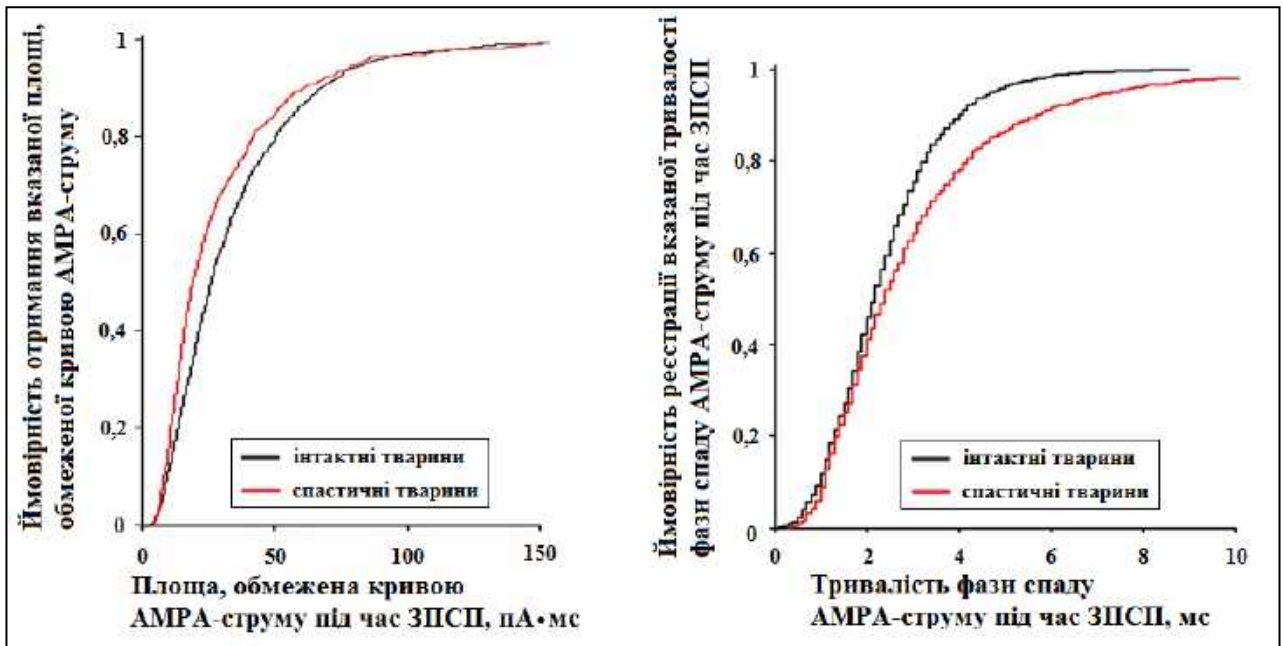


Рисунок Б.12 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень площі, обмеженої кривою, та тривалості фази спаду АМРА-струму під час спонтанних ЗПСП, реєстрованих для тонічних нейронів драглистої речовини інтактних та спастичних тварин (кількість проаналізованих подій — див. рис. Б.11). Кумулятивна ймовірність рестрації значень відповідних параметрів. Різниця між когортами статистично значуща для всіх перелічених показників ($p < 0,001$)

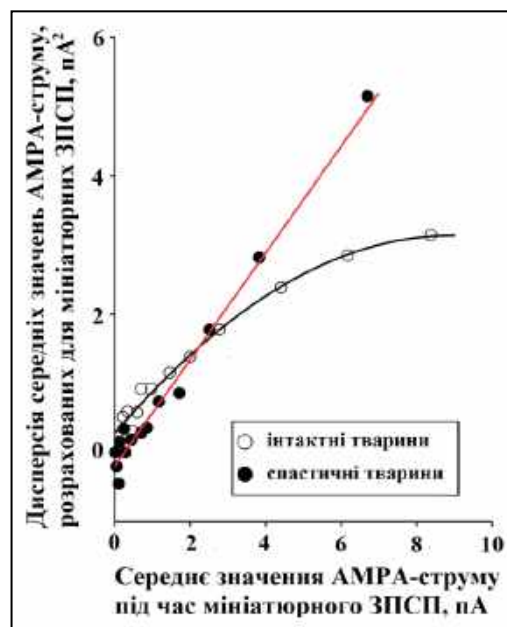
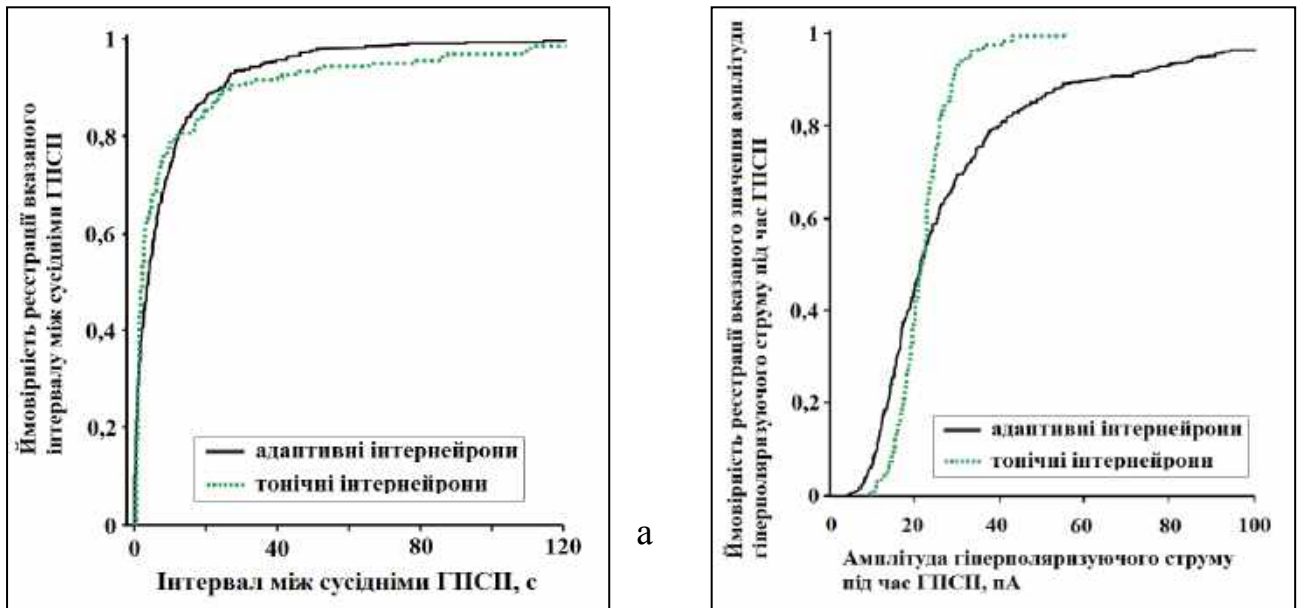
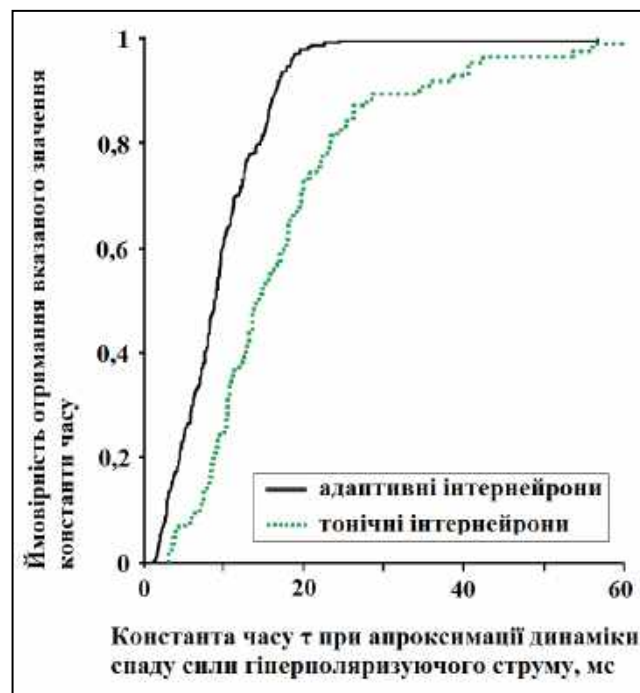


Рисунок Б.13 — Дисперсія значень середнього АМРА-залежного струму під час мініатюрних ЗПСП, реєстрованих у кожному окремому тонічному нейроні. Одне мале кільце відповідає одному тонічному нейрону, для якого проведено розрахунок на основі зареєстрованих для нього мініатюрних ЗПСП. Для когорти значень кожної групи додано графічний вираз апроксимаційної залежності ((2), п. 2.6.2.1), червона крива — для спастичних тварин, чорна — для інтактних



б



в

Рисунок Б.14 — Тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень тривалості інтервалу між сусідніми ГПСП (а), амплітуди гіперполяризуючого струму (б) та константи часу τ , обрахованої для моноекспоненційної апроксимації динаміки сили струму під час фази спаду (в). Параметри обраховано для адаптивних ($n=438$) та тонічних ($n=205$) нейронів драглистої речовини інтактних тварин. Кумулятивна ймовірність реєстрації значень відповідних параметрів. Різниця між когортами статистично значуща для усіх перелічених показників ($p < 0,001$)

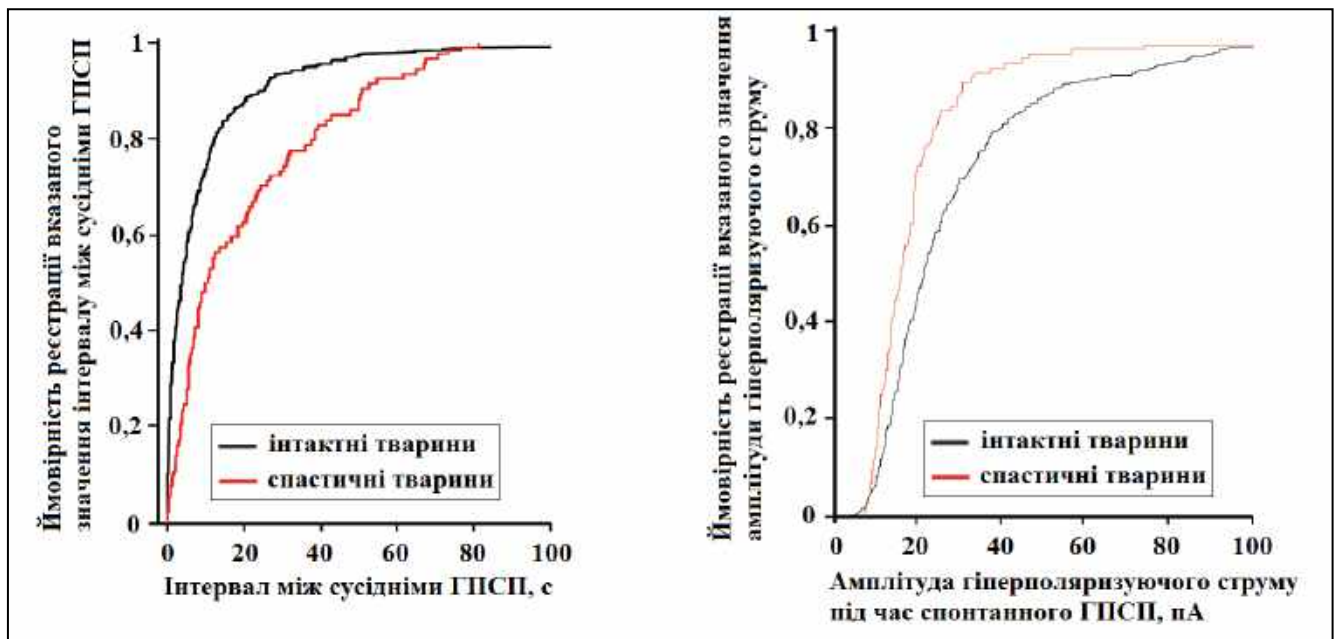


Рисунок Б.15 — тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень тривалості інтервалу між сусідніми ГПСП, амплітуди гіперполяризуючого струму під час ГПСП у адаптивних нейронах драглистої речовини інтактних ($n=423$, $n=438$) та спастичних ($n=94$, $n=104$) тварин. Кумулятивна ймовірність реєстрації значень відповідних параметрів. Різниця між когортами статистично значуща для усіх перелічених показників ($p<0,001$)

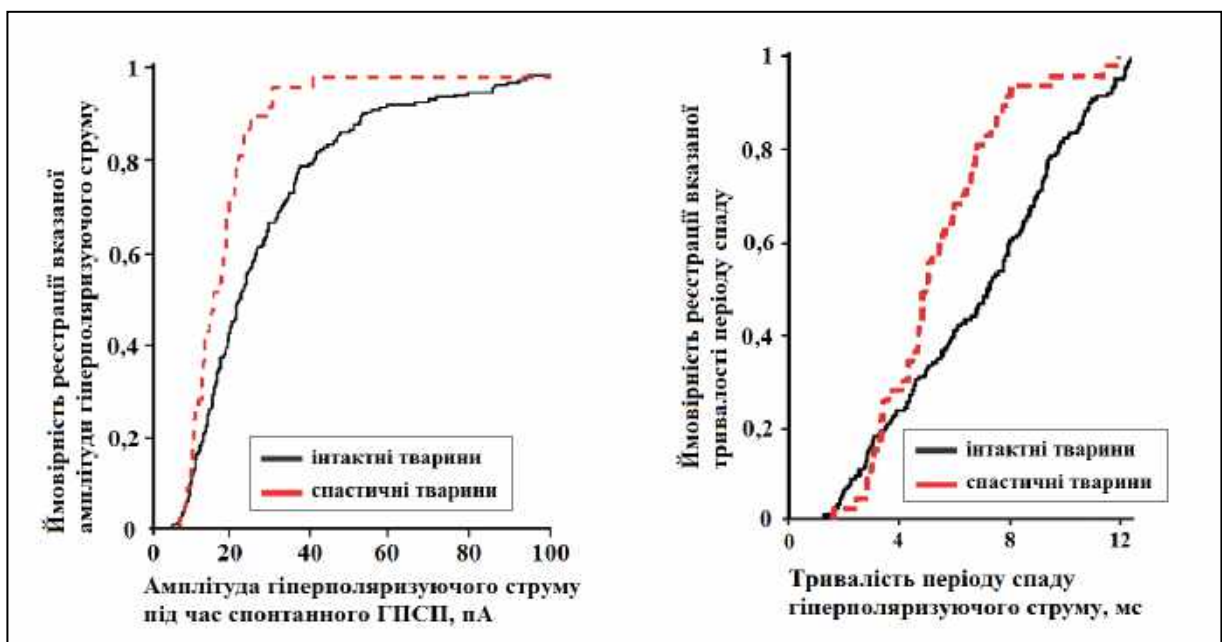


Рисунок Б.16 — тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень амплітуди гіперполяризуючого струму під час ГПСП та константи часу τ щодо фази спаду у адаптивних нейронах драглистої речовини інтактних (кількість залучених до аналізу ГПСП — $n=187$) та спастичних (кількість залучених до аналізу ГПСП — $n=47$) тварин. Кумулятивна ймовірність реєстрації значень відповідних параметрів. Різниця між когортами статистично значуща для усіх перелічених показників ($p<0,001$)

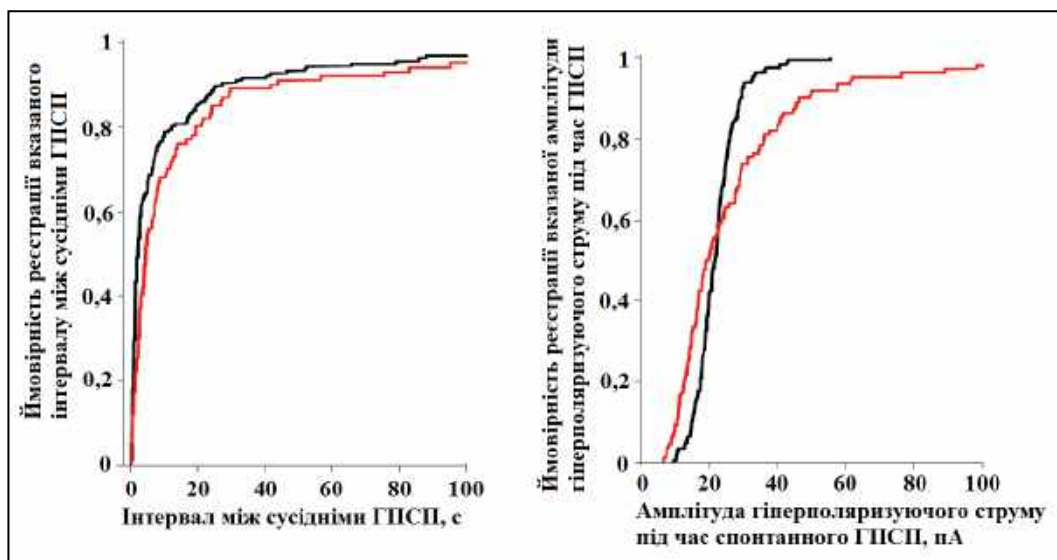


Рисунок Б.17 — тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень тривалості інтервалу між сусідніми ГПСП, амплітуди гіперполяризуючого струму під час ГПСП у тонічних інтернейронах драглистої речовини інтактних ($n=192$, $n=205$) та спастичних ($n=100$, $n=111$) тварин. Кумулятивна ймовірність реєстрації значень відповідних параметрів. Різниця між когортами статистично значуща для усіх перелічених показників ($p<0,001$)

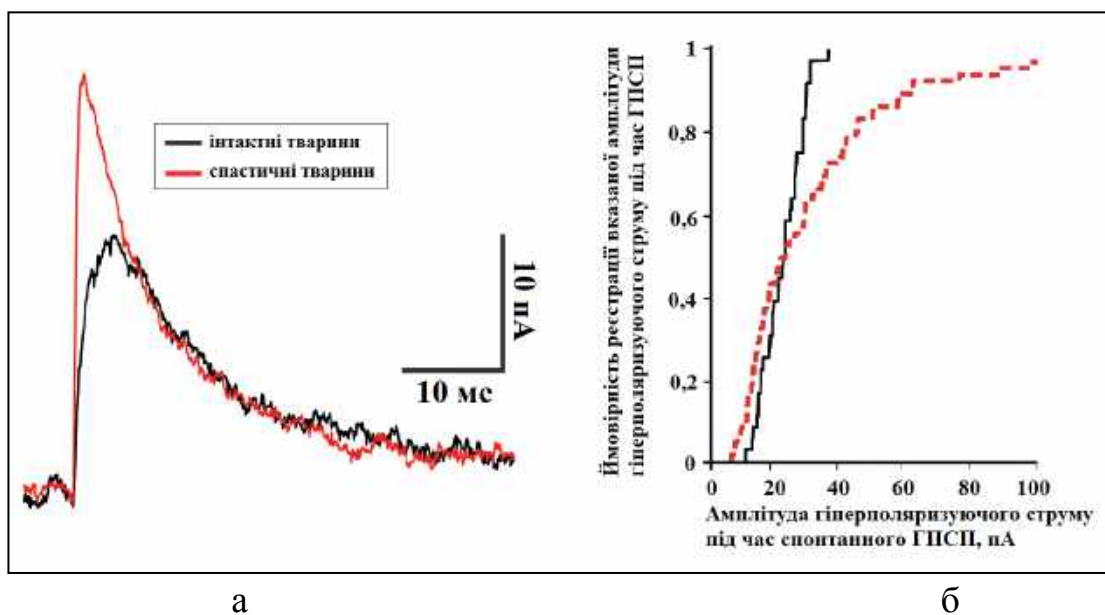


Рисунок Б.18 — *а*: усереднені криві сумарних гіперполяризуючих струмів з швидкою фазою спаду (константа часу $\tau<13$), зареєстрованих під час спонтанних ГПСП у тонічних інтернейронах драглистої речовини інтактних (кількість досліджених нейронів — $n=11$, кількість залучених до усереднення ГПСП — 25) та спастичних (кількість досліджених нейронів — $n=11$, кількість залучених до усереднення ГПСП — 53) тварин; *б*: тест Колмогорова–Смірнова для двох когорт значень амплітуди гіперполяризуючого струму з швидким спадом під час ГПСП у тонічних інтернейронах драглистої речовини інтактних (кількість залучених до аналізу ГПСП — $n=36$) та спастичних (кількість залучених до аналізу ГПСП — $n=65$) тварин. Різниця між когортами статистично значуща для усіх перелічених показників ($p<0,05$)

Таблиця Б.1 — Статистичний аналіз відмінностей між рівнем експресії мРНК вказаних білків у тканині спинного мозку нижче ЛПП ліворуч (*TL — trauma, left side*) та праворуч (*TR — trauma, right side*), а також у аналогічних ділянках спинного мозку несправжньооперованих тварин (*SL — sham operated, left side; SR — sham operated, right side*), а також інтактних тварин (*C — control*) за Манном–Уїтні (*Mann-Whitney U-test*)

Пари зрівняння, білок	Показники тесту Манна–Уїтні									
	1		2							
TR — TL	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
Gria1 (AMPA1)	20,00	16,00	6,00	0,43	0,67	0,43	0,665	4,00	4,00	0,69
Gria2 (AMPA2)	18,00	18,00	8,00	-0,14	0,89	-0,14	0,885	4,00	4,00	1,00
Gria3 (AMPA3)	20,00	16,00	6,00	0,43	0,67	0,44	0,663	4,00	4,00	0,69
Gria4 (AMPA4)	17,00	19,00	7,00	-0,14	0,89	-0,14	0,885	4,00	4,00	0,89
Slc18a2 №2	16,00	20,00	6,00	-0,43	0,67	-0,43	0,665	4,00	4,00	0,69
Slc32a1 №2	15,00	21,00	5,00	-0,72	0,47	-0,72	0,470	4,00	4,00	0,49
Dbh №2	11,00	17,00	5,00	-0,18	0,86	-0,18	0,860	3,00	4,00	0,86
Tph2 №2	18,00	18,00	8,00	0,14	0,89	0,14	0,885	4,00	4,00	1,00
Ptfla №2	19,00	17,00	7,00	0,14	0,89	0,14	0,885	4,00	4,00	0,89
SR — SL	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
Gria1 (AMPA1)	34,00	44,00	16,00	0,16	0,87	0,16	0,871	5,00	7,00	0,88
Gria2 (AMPA2)	37,00	41,00	13,00	0,65	0,52	0,65	0,516	5,00	7,00	0,53
Gria3 (AMPA3)	33,00	45,00	17,00	0,00	1,00	0,00	1,000	5,00	7,00	1,00
Gria4 (AMPA4)	32,50	45,50	17,50	-0,08	0,94	-0,08	0,935	5,00	7,00	1,00
Slc18a2 №2	33,00	45,00	17,00	0,00	1,00	0,00	1,000	5,00	7,00	1,00
Slc32a1 №2	33,00	45,00	17,00	0,00	1,00	0,00	1,000	5,00	7,00	1,00
Dbh №2	10,00	18,00	4,00	-0,53	0,60	-0,53	0,596	3,00	4,00	0,63
Tph2 №2	29,00	49,00	14,00	-0,49	0,63	-0,49	0,626	5,00	7,00	0,64
Ptfla №2	33,00	33,00	12,00	0,46	0,65	0,46	0,648	5,00	6,00	0,66
TR — SR	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
Gria1 (AMPA1)	16,00	29,00	6,00	-0,86	0,39	-0,86	0,391	4,00	5,00	0,41
Gria2 (AMPA2)	10,00	35,00	0,00	-2,33	0,02	-2,33	0,020	4,00	5,00	0,02
Gria3 (AMPA3)	13,00	32,00	3,00	-1,59	0,11	-1,59	0,111	4,00	5,00	0,11
Gria4 (AMPA4)	11,00	34,00	1,00	-2,08	0,04	-2,08	0,037	4,00	5,00	0,03
Slc18a2 №2	11,00	34,00	1,00	-2,08	0,04	-2,08	0,037	4,00	5,00	0,03
Slc32a1 №2	16,00	29,00	6,00	-0,86	0,39	-0,86	0,391	4,00	5,00	0,41
Dbh №2	7,00	14,00	1,00	-1,31	0,19	-1,31	0,190	3,00	3,00	0,20
Tph2 №2	13,00	32,00	3,00	-1,59	0,11	-1,59	0,111	4,00	5,00	0,11
Ptfla №2	17,00	28,00	7,00	-0,61	0,54	-0,61	0,540	4,00	5,00	0,56

Продовження табл. Б.1

1	2									
	TL — SL	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N
Gria1 (AMPA1)	19,00	47,00	9,00	-0,85	0,40	-0,85	0,395	4,00	7,00	0,41
Gria2 (AMPA2)	15,50	50,50	5,50	-1,51	0,13	-1,52	0,130	4,00	7,00	0,11
Gria3 (AMPA3)	10,00	56,00	0,00	-2,55	0,01	-2,56	0,011	4,00	7,00	0,01
Gria4 (AMPA4)	10,00	56,00	0,00	-2,55	0,01	-2,55	0,011	4,00	7,00	0,01
Slc18a2 №2	16,00	50,00	6,00	-1,42	0,16	-1,42	0,156	4,00	7,00	0,16
Slc32a1 №2	22,00	44,00	12,00	-0,28	0,78	-0,28	0,777	4,00	7,00	0,79
Dbh №2	11,00	25,00	1,00	-1,88	0,06	-1,88	0,061	4,00	4,00	0,06
Tph2 №2	12,50	53,50	2,50	-2,08	0,04	-2,08	0,037	4,00	7,00	0,02
Ptfla №2	19,00	36,00	9,00	-0,53	0,59	-0,53	0,594	4,00	6,00	0,61
TR — C	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
Gria1 (AMPA1)	26,00	52,00	16,00	0,00	1,00	0,00	1,000	4,00	8,00	1,00
Gria2 (AMPA2)	25,50	52,50	15,50	0,00	1,00	0,00	1,000	4,00	8,00	0,93
Gria3 (AMPA3)	22,00	56,00	12,00	-0,59	0,55	-0,59	0,552	4,00	8,00	0,57
Gria4 (AMPA4)	12,00	66,00	2,00	-2,29	0,02	-2,29	0,022	4,00	8,00	0,02
Slc18a2 №2	12,00	66,00	2,00	-2,29	0,02	-2,29	0,022	4,00	8,00	0,02
Slc32a1 №2	20,00	58,00	10,00	-0,93	0,35	-0,93	0,350	4,00	8,00	0,37
Dbh №2	7,00	21,00	1,00	-1,59	0,11	-1,59	0,112	3,00	4,00	0,11
Tph2 №2	14,00	64,00	4,00	-1,95	0,05	-1,95	0,051	4,00	8,00	0,05
Ptfla №2	18,00	60,00	8,00	-1,27	0,20	-1,27	0,203	4,00	8,00	0,21
TL — C	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
Gria1 (AMPA1)	25,00	53,00	15,00	-0,08	0,93	-0,08	0,932	4,00	8,00	0,93
Gria2 (AMPA2)	26,50	51,50	15,50	0,00	1,00	0,00	1,000	4,00	8,00	0,93
Gria3 (AMPA3)	18,00	60,00	8,00	-1,27	0,20	-1,28	0,202	4,00	8,00	0,21
Gria4 (AMPA4)	11,00	67,00	1,00	-2,46	0,01	-2,46	0,014	4,00	8,00	0,01
Slc18a2 №2	15,00	63,00	5,00	-1,78	0,07	-1,78	0,075	4,00	8,00	0,07
Slc32a1 №2	20,00	58,00	10,00	-0,93	0,35	-0,93	0,350	4,00	8,00	0,37
Dbh №2	12,00	24,00	2,00	-1,59	0,11	-1,59	0,112	4,00	4,00	0,11
Tph2 №2	12,00	66,00	2,00	-2,29	0,02	-2,29	0,022	4,00	8,00	0,02
Ptfla №2	17,00	61,00	7,00	-1,44	0,15	-1,44	0,149	4,00	8,00	0,15
SR — C	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
Gria1 (AMPA1)	44,000	47,000	11,000	1,244	0,213	1,244	0,213	5,000	8,000	0,222
Gria2 (AMPA2)	54,000	37,000	1,000	2,708	0,007	2,708	0,007	5,000	8,000	0,003
Gria3 (AMPA3)	46,000	45,000	9,000	1,537	0,124	1,537	0,124	5,000	8,000	0,127
Gria4 (AMPA4)	35,000	56,000	20,000	-0,073	0,942	-0,073	0,942	5,000	8,000	1,000
Slc18a2 №2	36,000	55,000	19,000	0,073	0,942	0,073	0,942	5,000	8,000	0,943
Slc32a1 №2	33,000	58,000	18,000	-0,220	0,826	-0,220	0,826	5,000	8,000	0,833
Dbh №2	10,000	18,000	4,000	-0,530	0,596	-0,530	0,596	3,000	4,000	0,629
Tph2 №2	36,000	55,000	19,000	0,073	0,942	0,073	0,942	5,000	8,000	0,943
Ptfla №2	36,000	55,000	19,000	0,073	0,942	0,073	0,942	5,000	8,000	0,943

Продовження табл. Б.1

1	2									
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
SL — C										
Gria1 (AMPA1)	68,00	52,00	16,00	1,33	0,18	1,33	0,183	7,00	8,00	0,19
Gria2 (AMPA2)	74,00	46,00	10,00	2,03	0,04	2,03	0,043	7,00	8,00	0,04
Gria3 (AMPA3)	72,00	48,00	12,00	1,79	0,07	1,79	0,073	7,00	8,00	0,07
Gria4 (AMPA4)	58,00	62,00	26,00	0,17	0,86	0,17	0,862	7,00	8,00	0,87
Slc18a2 №2	53,00	67,00	25,00	-0,29	0,77	-0,29	0,772	7,00	8,00	0,78
Slc32a1 №2	51,00	69,00	23,00	-0,52	0,60	-0,52	0,603	7,00	8,00	0,61
Dbh №2	19,00	17,00	7,00	0,14	0,89	0,14	0,885	4,00	4,00	0,89
Tph2 №2	55,00	65,00	27,00	-0,06	0,95	-0,06	0,954	7,00	8,00	0,96
Ptfla №2	44,00	61,00	23,00	-0,06	0,95	-0,06	0,949	6,00	8,00	0,95

Таблиця Б.2 — Показники проліферативної реактивності клітинної ланки імунітету (ум. од.) у тварин експериментальних групи "ТТНЦ_{СЕР}" на 30-ту добу та інших експериментальних груп на 60-ту добу після травми мозочка

Фактор, провокуючий проліферацію імуніцитів	загальна група	"ТТНЦ _{СЕР} "
Спонтанна проліферативна активність	8,83	11,25
фітогемаглютинін	21	21
індометацин	30	29,25
конкавалін А	30,33	36,25
декстрансульфат	60	63,5
[Загальний] мозковий антиген	33,17	34

Група (за назвою вибірки)	загалом	вбірка з гіпотонією
1	2	3
Спонтанна проліферативна активність		
"К-1 _{СЕР} "	9,18	10,5
"К-2 _{СЕР} "	11,4	11,2
"ТТФМ _{СЕР} "	8,2	7,2
"ТТФН _{СЕР} "	5,8	5,5

Продовження табл. Б.2

1	2	3
Фітогемаглютинін		
	загальні групи	гіпотонія
"К-1 _{CER} "	29,46	26,33
"К-2 _{CER} "	41,2	45,8
"ТТФМ _{CER} "	22,8	24,8
"ТТФН _{CER} "	23,5	26,75
Індометацин		
"К-1 _{CER} "	45,5	39,83
"К-2 _{CER} "	47,5	45,4
"ТТФМ _{CER} "	9,1	31,8
"ТТФН _{CER} "	28,5	32,5
Конкавалін		
"К-1 _{CER} "	24	22,17
"К-2 _{CER} "	51,8	63
"ТТФМ _{CER} "	25,9	18
"ТТФН _{CER} "	30	38,25
Декстрансульфат		
"К-1 _{CER} "	59,91	60,17
"К-2 _{CER} "	52,8	47,6
"ТТФМ _{CER} "	44,8	41
"ТТФН _{CER} "	47,8	46
[Загальний] мозковий антиген		
"К-1 _{CER} "	29,18	23,5
"К-2 _{CER} "	26,2	26,6
"ТТФМ _{CER} "	28,1	23,4
"ТТФН _{CER} "	22,3	27

Таблиця Б.3 — Показники гуморальної ланки імунної відповіді (ум. од.) у тварин експериментальних групи "ТТНЦ_{СЕР}" на 30-ту добу та інших експериментальних груп на 60-ту добу після травми мозочка

30 доба			60 доба		
Титр антитіл до НСЄ					
Група (за назвою вибірки)	загалом	вибірка з гіпотонією	Група (за назвою вибірки)	загалом	вибірка з гіпотонією
"ТТНЦ _{СЕР} "	0,979	0,8775	"К-1 _{СЕР} "	0,825	0,77
"К-1 _{СЕР} "	0,8282	0,8948	"К-2 _{СЕР} "	1,005	0,9502
			"ТТФМ _{СЕР} "	0,779	0,7414
			"ТТФН _{СЕР} "	0,938	0,868
Титр антитіл до САСРМ					
"ТТНЦ _{СЕР} "	2,358	2,39	"К-1 _{СЕР} "	1,985	2,06
"К-1 _{СЕР} "	2,324	2,363	"К-2 _{СЕР} "	2,273	2,2954
			"ТТФМ _{СЕР} "	2,537	2,5292
			"ТТФН _{СЕР} "	2,69	2,6423

Додаток В

Результати статистичної обробки первинних цифрових даних у групах "ТТНЦ", "ТТФМ" та "ТТФН"

Таблиця В.1 — Середнє значення (M ; бали шкали BBB), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК у групі "ТТНЦ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	3,2	3,7	3,8	3,6	3,6	3,3	3,1	3,1	3,0	2,9	2,8	2,4	2,4
m	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
σ	3,3	3,1	3,1	3,1	3,2	3,4	3,4	3,6	3,4	3,4	3,4	3,2	3,2

Таблиця В.2 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК, середнього по групі "ТТНЦ" на стандартизованих термінах спостереження (1–24-ий тиждень) за Уїлкоксоном (*Wilcoxon*)

		Тижні спостереження											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження	1		0,010	0,030	0,146	0,141	0,506	0,668	0,330	0,391	0,230	0,046	0,001
	2	0,010		0,831	0,768	0,532	0,083	0,022	0,052	0,011	0,009	0,004	0,000
	3	0,030	0,831		0,301	0,255	0,015	0,003	0,019	0,002	0,001	0,001	0,000
	4	0,146	0,768	0,301		0,814	0,061	0,009	0,025	0,002	0,001	0,002	0,000
	5	0,141	0,532	0,255	0,814		0,049	0,003	0,016	0,002	0,001	0,001	0,000
	6	0,506	0,083	0,015	0,061	0,049		0,041	0,119	0,050	0,025	0,010	0,000
	7	0,668	0,022	0,003	0,009	0,003	0,041		0,355	0,605	0,149	0,054	0,001
	8	0,330	0,052	0,019	0,025	0,016	0,119	0,355		0,925	0,670	0,175	0,004
	12	0,391	0,011	0,002	0,002	0,002	0,050	0,605	0,925		0,366	0,204	0,006
	16	0,230	0,009	0,001	0,001	0,001	0,025	0,149	0,670	0,366		0,268	0,001
	20	0,046	0,004	0,001	0,002	0,001	0,010	0,054	0,175	0,204	0,268		0,002
	24	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,004	0,006	0,001	0,002	

Таблиця В.3 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК групи "ТТНЦ" та інших експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

		Експериментальні групи				
		"ЛПП"	"ЛПП Σ "	"NG"	"NG Σ "	"CORP _{ALIEN} "
Тижні спостереження	1	0,01	0,006	0,256	0,427	0,071
	2	0,00	0,005	0,011	0,097	0,002
	3	0,01	0,024	0,000	0,005	0,003
	4	0,01	0,072	0,000	0,000	0,002
	5	0,01	0,115	0,001	0,000	0,002
	6	0,07	0,350	0,000	0,000	0,006
	7	0,11	0,599	0,000	0,000	0,012
	8	0,06	0,863	0,000	0,000	0,038
	12	0,13	0,952	0,000	0,000	0,484
	16	0,20	0,808	0,000	0,000	0,702
	20	0,57		0,000		0,843
	24	0,87		0,000		0,965

Таблиця В.4 — Середнє значення (M ; бали Ashworth), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПС ЗІК у групі "ТТНЦ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	0,2	0,4	1,0	1,2	1,5	1,4	1,8	2,2	2,1	2,0	1,9	2,2	2,2
σ	0,5	0,6	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8	1,5	1,3	1,1	1,4	1,4	1,4
m	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

Таблиця В.5 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "ТТНЦ" на стандартизованих термінах спостереження (1–24-ий тиждень) за Wilcoxon

		Тижні спостереження											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження	1		0,012	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	2	0,012		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	3	0,000	0,000		0,001	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,008	0,000
	4	0,000	0,000	0,001		0,005	0,149	0,001	0,003	0,002	0,001	0,084	0,002
	5	0,000	0,000	0,000	0,005		0,897	0,011	0,012	0,011	0,006	0,325	0,010
	6	0,000	0,000	0,002	0,149	0,897		0,003	0,002	0,003	0,001	0,117	0,003
	7	0,000	0,000	0,000	0,001	0,011	0,003		0,037	0,059	0,099	0,792	0,018
	8	0,000	0,000	0,000	0,003	0,012	0,002	0,037		0,670	0,201	0,052	0,889
	12	0,000	0,000	0,000	0,002	0,011	0,003	0,059	0,670		0,352	0,039	0,500
	16	0,000	0,000	0,000	0,001	0,006	0,001	0,099	0,201	0,352		0,270	0,122
	20	0,000	0,000	0,008	0,084	0,325	0,117	0,792	0,052	0,039	0,270		0,018
	24	0,000	0,000	0,000	0,002	0,010	0,003	0,018	0,889	0,500	0,122	0,018	

Таблиця В.6 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК групи "ТТНЦ" та інших експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

		Експериментальні групи		
		"ЛПШ"	"NG"	"CORPALIEN"
Тижні спостереження	1	0,82	0,01	0,00
	2	0,00	0,06	0,00
	3	0,23	0,52	0,00
	4	0,09	0,86	0,00
	5	0,14	0,50	0,00
	6	0,07	0,33	0,00
	7	0,05	0,10	0,00
	8	0,77	0,12	0,02
	12	0,69	0,04	0,03
	16	0,23	0,25	0,02
	20	0,09	0,73	0,08
	24	0,35	0,22	0,32

Таблиця В.7 — Індивідуальні та усереднені значення ($M \pm m$) Н- та М-відповіді, індексу Н/М у задніх кінцівках тварин групи "ТТНЦ" на 26-му тижні спостереження

ЗІК			№ тварини	ЗКК		
М, мв	Н, мв	Н/М, %		М, мв	Н, мв	Н/М, %
20	19	95	1	27	15	56
5	5	100	2	30	20	67
25	9	36	3	40	16	40
5	10	200	4	17	10	59
20	5	25	5	22,5	15	67
12,5	10	80	6	20	10	50
15	15	100	7	12,5	10	80
23	18	78	8	19,5	15	77
27,5	19,5	71	9	6,5	9	138
15	15	100	10	27,5	7,5	27
12	4	33	11	22,5	10	44
10,5	8,5	81	12	24	12	50
12	12	100	13	12	14	117
27,5	17,5	63	14	22	19,6	89
25	13	52	15	30	5	16,7
25	10	40	16	27,5	7	25,5
16	14	87,5	17	20	10	50
20	17,2	86	18	24	12	50
16	8	50	19	24	24	100
17,47	12,09	77,76	М	22,55	12,69	63,33
1,61	1,12	8,89	м	1,72	1,12	7,17

Таблиця В.8 — Достовірність різниці між основними показниками ЕНМГ ЗІК та ЗКК тварин групи "ТТНЦ" (*Wilcoxon matched pairs test*)

Пари зрівняння	Valid	T	Z	p-value
М, мв: ЗІК vs ЗКК	18	31,00000	2,373494	0,017621
Н, мв: ЗІК vs ЗКК	17	76,00000	0,023669	0,981117
Н/М, %: ЗІК vs ЗКК	19	65,00000	1,207265	0,227331
ЗІК: М, мв vs Н, мв	15	6,50000	3,038596	0,002377
ЗКК: М, мв vs Н, мв	18	4,50000	3,527579	0,000419

Таблиця В.9 — Достовірність різниці між значеннями амплітуди М- та Н-відповіді, інтексу Н/М у ЗІК та ЗКК зазначених експериментальних груп наприкінці спостереження (*Mann-Whitney U-test*)

"інтактні" — "ТТНЦ"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
ЗІК: М, мв	134,0000	427,0000	29,00000	-3,77008	0,000163	-3,77513	0,000160	14	19	0,000051
ЗІК: Н, мв	113,0000	448,0000	8,00000	-4,53503	0,000006	-4,54072	0,000006	14	19	0,000000
ЗІК: Н/М, %	134,0000	427,0000	29,00000	-3,77008	0,000163	-3,77387	0,000161	14	19	0,000051
ЗКК: М, мв	116,5000	444,5000	11,50000	-4,40753	0,000010	-4,41085	0,000010	14	19	0,000000
ЗКК: Н, мв	107,0000	454,0000	2,00000	-4,75358	0,000002	-4,76594	0,000002	14	19	0,000000
ЗКК: Н/М, %	149,5000	411,5000	44,50000	-3,20548	0,001349	-3,21139	0,001321	14	19	0,000766
"інтактні" — "NG"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
ЗІК: М, мв	120,0000	180,0000	15,00000	-3,19119	0,001417	-3,19397	0,001403	14	10	0,000670
ЗІК: Н, мв	107,0000	193,0000	2,00000	-3,95240	0,000077	-3,95929	0,000075	14	10	0,000004
ЗІК: Н/М, %	117,0000	183,0000	12,00000	-3,36686	0,000760	-3,37420	0,000740	14	10	0,000274
ЗКК: М, мв	133,0000	167,0000	28,00000	-2,42999	0,015100	-2,43158	0,015034	14	10	0,012953
ЗКК: Н, мв	111,0000	189,0000	6,00000	-3,71818	0,000201	-3,72629	0,000194	14	10	0,000031
ЗКК: Н/М, %	116,0000	184,0000	11,00000	-3,42541	0,000614	-3,42765	0,000609	14	10	0,000198
"інтактні" — "ТТФМ"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
ЗІК: М, мв	126,0000	150,0000	21,00000	-2,61425	0,008943	-2,61814	0,008842	14	9	0,006887
ЗІК: Н, мв	117,0000	159,0000	12,00000	-3,18120	0,001467	-3,20103	0,001369	14	9	0,000649
ЗІК: Н/М, %	126,5000	149,5000	21,50000	-2,58276	0,009802	-2,58340	0,009784	14	9	0,006887
ЗКК: М, мв	106,5000	169,5000	1,50000	-3,84264	0,000122	-3,84359	0,000121	14	9	0,000005
ЗКК: Н, мв	106,0000	170,0000	1,00000	-3,87414	0,000107	-3,88471	0,000102	14	9	0,000005
ЗКК: Н/М, %	117,5000	158,5000	12,50000	-3,14970	0,001635	-3,15048	0,001630	14	9	0,000649
"інтактні" — "ТТФН"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
ЗІК: М, мв	116,0000	115,0000	11,00000	-2,79768	0,005147	-2,80314	0,005061	14	7	0,003113
ЗІК: Н, мв	109,5000	121,5000	4,50000	-3,28261	0,001029	-3,29439	0,000986	14	7	0,000206
ЗІК: Н/М, %	117,5000	113,5000	12,50000	-2,68577	0,007237	-2,68664	0,007218	14	7	0,004231
ЗКК: М, мв	106,5000	124,5000	1,50000	-3,50642	0,000454	-3,50870	0,000450	14	7	0,000034
ЗКК: Н, мв	109,0000	122,0000	4,00000	-3,31991	0,000901	-3,33183	0,000863	14	7	0,000206
ЗКК: Н/М, %	121,0000	110,0000	16,00000	-2,42465	0,015324	-2,42465	0,015324	14	7	0,012470

Продовження табл. В.9

"ЛПІ" — "ТНЦ"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*Isided
ЗІК: М, МВ	108,5000	297,5000	63,50000	-1,05763	0,290227	-1,06170	0,288372	9	19	0,285065
ЗІК: Н, МВ	90,5000	315,5000	45,50000	-1,94308	0,052007	-1,94842	0,051366	9	19	0,047700
ЗІК: Н/М, %	119,5000	286,5000	74,50000	-0,51651	0,605495	-0,51908	0,603707	9	19	0,595047
ЗКК: М, МВ	100,0000	306,0000	55,00000	-1,47576	0,140010	-1,47778	0,139468	9	19	0,142251
ЗКК: Н, МВ	86,5000	319,5000	41,50000	-2,13985	0,032368	-2,15374	0,031261	9	19	0,028430
ЗКК: Н/М, %	122,5000	283,5000	77,50000	-0,36894	0,712173	-0,36955	0,711721	9	19	0,699317
"ЛПІ" — "NG"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*Isided
ЗІК: М, МВ	81,00000	109,0000	36,00000	-0,69402	0,487669	-0,69586	0,486520	9	10	0,496698
ЗІК: Н, МВ	67,50000	122,5000	22,50000	-1,79629	0,072449	-1,80263	0,071447	9	10	0,065254
ЗІК: Н/М, %	81,00000	109,0000	36,00000	-0,69402	0,487669	-0,70493	0,480856	9	10	0,496698
ЗКК: М, МВ	91,00000	99,0000	44,00000	0,04082	0,967436	0,04093	0,967350	9	10	0,968239
ЗКК: Н, МВ	80,00000	110,0000	35,00000	-0,77567	0,437943	-0,77944	0,435720	9	10	0,446968
ЗКК: Н/М, %	81,50000	108,5000	36,50000	-0,65320	0,513630	-0,65377	0,513260	9	10	0,496698
"ЛПІ" — "ТФМ"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*Isided
ЗІК: М, МВ	85,00000	86,0000	40,00000	0,00000	1,000000	0,00000	1,000000	9	9	1,000000
ЗІК: Н, МВ	88,00000	83,0000	38,00000	0,17660	0,859819	0,17762	0,859025	9	9	0,863307
ЗІК: Н/М, %	88,00000	83,0000	38,00000	0,17660	0,859819	0,17697	0,859532	9	9	0,863307
ЗКК: М, МВ	75,00000	96,0000	30,00000	-0,88302	0,377225	-0,88393	0,376732	9	9	0,386508
ЗКК: Н, МВ	68,00000	103,0000	23,00000	-1,50114	0,133321	-1,50659	0,131917	9	9	0,135911
ЗКК: Н/М, %	80,50000	90,5000	35,50000	-0,39736	0,691102	-0,39756	0,690951	9	9	0,666475
"ЛПІ" — "ТФН"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*Isided
ЗІК: М, МВ	72,50000	63,50000	27,50000	-0,37048	0,711026	-0,37212	0,709800	9	7	0,680594
ЗІК: Н, МВ	73,00000	63,00000	28,00000	-0,31755	0,750824	-0,32331	0,746460	9	7	0,757692
ЗІК: Н/М, %	75,50000	60,50000	30,50000	-0,05293	0,957791	-0,05312	0,957635	9	7	0,918182
ЗКК: М, МВ	65,50000	70,50000	20,50000	-1,11144	0,266381	-1,11308	0,265677	9	7	0,252273
ЗКК: Н, МВ	65,00000	71,00000	20,00000	-1,16436	0,244278	-1,16867	0,242538	9	7	0,252273
ЗКК: Н/М, %	76,00000	60,00000	31,00000	0,00000	1,000000	0,00000	1,000000	9	7	1,000000
"ТНЦ" — "NG"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*Isided
ЗІК: М, МВ	290,0000	145,0000	90,00000	0,206474	0,836421	0,207138	0,835902	19	10	0,839281
ЗІК: Н, МВ	284,5000	150,5000	94,50000	0,000000	1,000000	0,000000	1,000000	19	10	0,982027
ЗІК: Н/М, %	282,0000	153,0000	92,00000	-0,114708	0,908677	-0,115913	0,907721	19	10	0,910305
ЗКК: М, МВ	332,5000	102,5000	47,50000	2,156508	0,031045	2,159969	0,030776	19	10	0,027443
ЗКК: Н, МВ	319,5000	115,5000	60,50000	1,560027	0,118754	1,577810	0,114610	19	10	0,114560
ЗКК: Н/М, %	274,0000	161,0000	84,00000	-0,481773	0,629968	-0,483383	0,628824	19	10	0,635681
"ТНЦ" — "ТФМ"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*Isided
ЗІК: М, МВ	306,5000	99,5000	54,50000	1,500353	0,133524	1,506758	0,131874	19	9	0,129042
ЗІК: Н, МВ	311,0000	95,0000	50,00000	1,721716	0,085122	1,726448	0,084268	19	9	0,085194
ЗІК: Н/М, %	290,5000	115,5000	70,50000	0,713283	0,475671	0,715538	0,474277	19	9	0,467860
ЗКК: М, МВ	314,0000	92,0000	47,00000	1,869292	0,061583	1,872626	0,061121	19	9	0,060670
ЗКК: Н, МВ	281,0000	125,0000	80,00000	0,245959	0,805714	0,247214	0,804743	19	9	0,809354
ЗКК: Н/М, %	268,0000	138,0000	78,00000	-0,344343	0,730588	-0,344957	0,730127	19	9	0,735450
"ТНЦ" — "ТФН"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*Isided
ЗІК: М, МВ	274,0000	77,00000	49,00000	0,982725	0,325744	0,986611	0,323834	19	7	0,333880
ЗІК: Н, МВ	274,0000	77,00000	49,00000	0,982725	0,325744	0,985593	0,324334	19	7	0,333880
ЗІК: Н/М, %	265,0000	86,00000	58,00000	0,462459	0,643753	0,464208	0,642499	19	7	0,651177
ЗКК: М, МВ	267,0000	84,00000	56,00000	0,578073	0,563215	0,580260	0,561740	19	7	0,571611

Продовження табл. В.9

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
ЗКК: Н, МВ	263,0000	88,00000	60,00000	0,346844	0,728709	0,351070	0,725536	19	7	0,734719
ЗКК: Н/М, %	266,0000	85,00000	57,00000	0,520266	0,602879	0,521247	0,602195	19	7	0,610845
"NG" — "ТТФМ"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
ЗІК: М, МВ	113,5000	76,5000	31,50000	1,061446	0,288488	1,064719	0,287004	10	9	0,277512
ЗІК: Н, МВ	119,5000	70,5000	25,50000	1,551344	0,120820	1,558193	0,119189	10	9	0,112754
ЗІК: Н/М, %	111,0000	79,0000	34,00000	0,857321	0,391268	0,864942	0,387071	10	9	0,400182
ЗКК: М, МВ	89,0000	101,0000	34,00000	-0,857321	0,391268	-0,859586	0,390018	10	9	0,400182
ЗКК: Н, МВ	88,0000	102,0000	33,00000	-0,938971	0,347746	-0,942283	0,346048	10	9	0,356232
ЗКК: Н/М, %	103,5000	86,5000	41,50000	0,244949	0,806496	0,245164	0,806330	10	9	0,780186
"NG" — "ТТФН"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
ЗІК: М, МВ	97,5000	55,50000	27,50000	0,68313	0,494525	0,68735	0,491860	10	7	0,474702
ЗІК: Н, МВ	100,0000	53,00000	25,00000	0,92711	0,353873	0,93053	0,352096	10	7	0,363842
ЗІК: Н/М, %	95,5000	57,50000	29,50000	0,48795	0,625586	0,49435	0,621057	10	7	0,600884
ЗКК: М, МВ	74,5000	78,50000	19,50000	-1,46385	0,143236	-1,46926	0,141763	10	7	0,133073
ЗКК: Н, МВ	79,0000	74,00000	24,00000	-1,02470	0,305508	-1,03814	0,299205	10	7	0,314788
ЗКК: Н/М, %	105,0000	48,00000	20,00000	1,41506	0,157053	1,41592	0,156799	10	7	0,161251
"ТТФМ" — "ТТФН"										
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
ЗІК: М, МВ	72,00000	64,00000	27,00000	-0,42340	0,672000	-0,42655	0,669705	9	7	0,680594
ЗІК: Н, МВ	71,50000	64,50000	26,50000	-0,47633	0,633839	-0,48023	0,631064	9	7	0,606469
ЗІК: Н/М, %	73,50000	62,50000	28,50000	-0,26463	0,791296	-0,26482	0,791146	9	7	0,757692
ЗКК: М, МВ	65,50000	70,50000	20,50000	-1,11144	0,266381	-1,11720	0,263908	9	7	0,252273
ЗКК: Н, МВ	80,00000	56,00000	28,00000	0,31755	0,750824	0,31849	0,750112	9	7	0,757692
ЗКК: Н/М, %	91,00000	45,00000	17,00000	1,48192	0,138363	1,48192	0,138363	9	7	0,141608

Таблиця В.10 — Середні значення (М; бали шкали ВВВ), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК у групі "ТТФМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
М	3,6	3,5	3,0	3,5	3,1	3,6	3,6	3,5	3,3	3,4	3,3	3,2	2,97
m	0,8	0,9	0,9	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9
σ	3,2	3,4	3,5	3,2	3,2	2,8	3,2	3,2	3,7	3,8	3,7	3,6	3,2

Таблиця В.11 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК, середнього по групі "ТТФМ" на стандартизованих термінах спостереження (1–24-ий тиждень) за *Wilcoxon*

		Тижні спостереження											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження	1		0,594	0,374	0,767	0,441	0,813	0,182	0,230	0,953	0,824	0,859	0,959
	2	0,594		0,477	0,554	0,600	0,894	0,126	0,266	0,594	0,450	0,407	1,000
	3	0,374	0,477		0,722	0,950	0,442	0,093	0,168	0,450	0,182	0,310	0,756
	4	0,767	0,554	0,722		0,638	0,374	0,139	0,343	0,845	0,529	0,767	0,859
	5	0,441	0,600	0,950	0,638		0,374	0,508	0,594	0,859	0,625	0,724	0,859
	6	0,813	0,894	0,442	0,374	0,374		0,594	0,944	0,689	0,861	0,683	0,445
	7	0,182	0,126	0,093	0,139	0,508	0,594		0,201	0,333	0,657	0,343	0,126
	8	0,230	0,266	0,168	0,343	0,594	0,944	0,201		0,477	0,760	0,508	0,208
	12	0,953	0,594	0,450	0,845	0,859	0,689	0,333	0,477		0,674	0,893	0,345
	16	0,824	0,450	0,182	0,529	0,625	0,861	0,657	0,760	0,674		0,674	0,294
	20	0,859	0,407	0,310	0,767	0,724	0,683	0,343	0,508	0,893	0,674		0,144
	24	0,959	1,000	0,756	0,859	0,859	0,445	0,126	0,208	0,345	0,294	0,144	

Таблиця В.12 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК групи "ТТФМ" та інших експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; *Mann-Whitney U-test*)

		Експериментальні групи					
		"ЛПІ"	"ЛПШΣ"	"NG"	"NGΣ"	"CORPALIEN"	"ТТЦ"
Тижні спостереження	1	0,007	0,010	0,171	0,255	0,075	0,784
	2	0,032	0,088	0,023	0,095	0,015	0,498
	3	0,413	0,695	0,001	0,005	0,105	0,246
	4	0,050	0,242	0,001	0,001	0,015	0,700
	5	0,081	0,440	0,002	0,001	0,009	0,563
	6	0,018	0,171	0,001	0,001	0,004	0,475
	7	0,024	0,216	0,002	0,001	0,004	0,392
	8	0,008	0,226	0,001	0,000	0,004	0,228
	12	0,081	0,590	0,004	0,000	0,280	0,535
	16	0,127	0,618	0,003	0,000	0,801	0,417
	20	0,240		0,002		0,589	0,346
	24	0,167		0,001		0,462	0,206

Таблиця В.13 — Середні значення (M ; бали *Ashworth*), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПС ЗІК у групі "ТТФМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	1,1	1,2	1,8	1,8	2,1	2,0	2,0	2,0	1,9	2,1	2,0	2,1	2,1
σ	0,7	0,7	1,1	0,8	0,9	0,8	1,2	0,9	0,9	1,1	1,2	1,1	1,2
m	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3

Таблиця В.14 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "ТТФМ" на стандартизованих термінах спостереження за Wilcoxon

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
Тижні спостереження	1		0,138	0,011	0,004	0,002	0,002	0,008	0,001	0,002	0,002	0,005	0,003	0,009
	2	0,138		0,006	0,005	0,002	0,001	0,005	0,004	0,004	0,006	0,016	0,007	0,019
	3	0,011	0,006		0,866	0,173	0,203	0,343	0,26	0,476	0,272	0,351	0,241	0,308
	4	0,004	0,005	0,866		0,128	0,138	0,363	0,237	0,575	0,286	0,374	0,249	0,248
	5	0,002	0,002	0,173	0,128		0,463	0,79	0,575	0,441	0,919	0,767	0,878	0,807
	6	0,002	0,002	0,203	0,138	0,463		0,906	1	0,673	0,674	0,889	0,624	0,505
	7	0,008	0,005	0,343	0,363	0,79	0,906		0,889	0,646	0,689	0,906	0,889	0,583
	8	0,001	0,001	0,26	0,237	0,575	1	0,889		0,554	0,6	0,515	0,363	0,477
	12	0,002	0,004	0,476	0,575	0,441	0,673	0,646	0,554		0,294	0,465	0,173	0,23
	16	0,002	0,006	0,272	0,286	0,919	0,674	0,689	0,6	0,294		0,735	0,686	0,674
	20	0,005	0,016	0,351	0,374	0,767	0,889	0,906	0,515	0,465	0,735		0,584	0,441
	24	0,003	0,007	0,241	0,249	0,878	0,624	0,889	0,363	0,173	0,686	0,584		0,799
	26	0,009	0,019	0,308	0,248	0,807	0,505	0,583	0,477	0,23	0,674	0,441	0,799	

Таблиця В.15 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК групи "ТТФМ" та інших експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

		Експериментальні групи			
		"ЛПП"	"NG"	"CORPALIEN"	"ТТНЦ"
Тижні спостереження	1	0,00	0,01	0,00	0,00
	2	0,05	0,00	0,00	0,00
	3	0,05	0,01	0,03	0,01
	4	0,84	0,01	0,01	0,03
	5	0,77	0,01	0,00	0,03
	6	0,73	0,01	0,00	0,04
	7	0,48	0,06	0,00	0,35
	8	0,22	0,14	0,00	0,64
	12	0,28	0,08	0,00	0,59
	16	0,39	0,25	0,06	0,85
	20	0,20	0,50	0,10	0,74
	24	0,28	0,31	0,17	0,89
	26	0,39	0,13		

Таблиця В.16 — Індивідуальні та усереднені значення ($M \pm m$) Н- та М-відповіді, індексу Н/М у задніх кінцівках тварин групи "ТТФМ" на 26-му тижні спостереження

ЗІК			№ тварини	ЗКК		
М, мв	Н, мв	Н/М, %		М, мв	Н, мв	Н/М, %
16	4	25	1	19,6	12,8	65,3
8	7	87,5	2	18	8	44,4
14	4	28,6	3	22	14	63,6
17,8	9,6	53,9	4	16,6	6	36,1
9,8	6,8	69,4	5	15	6	40
10	4	40	6	25	20	80
25	15	60	7	12	9,8	81,7
12	12	100	8	20	15	75
12	16	133,3	9	19	20	105
13,84	8,71	66,41	М	18,58	12,40	65,68
1,74	1,57	11,84	m	1,27	1,80	7,53

Таблиця В.17 — Достовірність різниці між основними показниками ЕНМГ ЗІК та ЗКК тварин групи "ТТФМ" (*Wilcoxon matched pairs test*)

Пари зрівняння	Valid	T	Z	p-value
М, мв: ЗІК vs ЗКК	9	9,00000	1,599342	0,109746
Н, мв: ЗІК vs ЗКК	9	11,00000	1,362402	0,173072
Н/М, %: ЗІК vs ЗКК	9	22,00000	0,059235	0,952765
ЗІК: М, мв vs Н, мв	8	3,00000	2,100420	0,035693
ЗКК: М, мв vs Н, мв	9	1,00000	2,547100	0,010863

Таблиця В.18 — Середнє значення (М; бали шкали ВВВ), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК у групі "ТТФН" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження													
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26	
М	1,9	2,8	3,0	2,8	3,1	3,0	3,2	3,5	3,6	3,2	3,6	3,3	3,1	
m	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	
σ	3,1	3,2	3,2	3,2	3,0	3,3	3,2	3,3	3,5	3,3	3,4	3,3	3,3	

Таблиця В.19 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК, середнього по групі "ТТФН" на стандартизованих термінах спостереження (1–24-ий тиждень) за

Wilcoxon

		Тижні спостереження											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження	1		0,106	0,043	0,128	0,080	0,142	0,116	0,091	0,075	0,225	0,093	0,176
	2	0,106		0,447	0,834	0,398	0,600	0,600	0,237	0,398	0,933	0,441	0,674
	3	0,043	0,447		0,180	0,590	1,000	0,753	0,281	0,345	0,866	0,600	0,787
	4	0,128	0,834	0,180		0,109	0,285	0,554	0,068	0,225	1,000	0,249	0,590
	5	0,080	0,398	0,590	0,109		0,593	0,944	0,273	0,463	0,674	0,463	0,917
	6	0,142	0,600	1,000	0,285	0,593		0,675	0,109	0,281	0,917	0,402	0,686
	7	0,116	0,600	0,753	0,554	0,944	0,675		0,138	0,353	1,000	0,272	1,000
	8	0,091	0,237	0,281	0,068	0,273	0,109	0,138		0,787	0,529	0,753	0,529
	12	0,075	0,398	0,345	0,225	0,463	0,281	0,353	0,787		0,295	1,000	0,418
	16	0,225	0,933	0,866	1,000	0,674	0,917	1,000	0,529	0,295		0,208	1,000
	20	0,093	0,441	0,600	0,249	0,463	0,402	0,272	0,753	1,000	0,208		0,225
	24	0,176	0,674	0,787	0,590	0,917	0,686	1,000	0,529	0,418	1,000	0,225	

Таблиця В.20 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК групи "ТТФН" та інших експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; *Mann-Whitney U-test*)

		Експериментальні групи						
		"ЛПШ"	"ЛПШΣ"	"NG"	"NGΣ"	"CØRPALIEŃ"	"ТТНЦ"	"ТТФМ"
Тижні спостереження	1	0,559	0,680	0,639	0,371	0,634	0,172	0,143
	2	0,151	0,347	0,025	0,104	0,071	0,478	0,820
	3	0,212	0,419	0,008	0,041	0,033	0,561	0,646
	4	0,243	0,589	0,005	0,015	0,037	0,517	0,769
	5	0,116	0,388	0,012	0,028	0,015	1,000	0,566
	6	0,269	0,712	0,009	0,013	0,071	0,974	0,556
	7	0,165	0,571	0,007	0,009	0,051	0,757	0,718
	8	0,033	0,387	0,008	0,012	0,022	0,434	0,973
	12	0,118	0,662	0,013	0,013	0,190	0,527	0,669
	16	0,230	0,910	0,006	0,004	0,858	0,758	1,000
	20	0,112		0,011		0,341	0,207	0,623
	24	0,237		0,008		0,556	0,269	0,671

Таблиця В.21 — Середні значення (M ; бали *Ashworth*), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПС ЗІК у групі "ТТФН" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	0,8	1,6	1,8	1,5	1,8	1,6	1,4	1,8	2,1	2,3	1,6	1,9	1,8
σ	0,7	0,9	0,7	0,8	0,7	0,9	1,3	1,0	1,3	1,2	0,9	0,8	1,2
m	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4

Таблиця В.22 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "ТТФН" на стандартизованих термінах спостереження за Wilcoxon

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
Тижні спостереження	1		0,012	0,028	0,043	0,028	0,043	0,173	0,043	0,028	0,028	0,075	0,043	0,043
	2	0,012		0,554	0,554	0,554	1	0,674	0,624	0,173	0,183	1	0,735	0,753
	3	0,028	0,554		0,18			0,281	1	0,249	0,176	0,593	0,655	1
	4	0,043	0,554	0,18		0,18	0,593	0,893	0,18	0,08	0,059	0,686	0,273	0,554
	5	0,028	0,554		0,18			0,281	1	0,249	0,176	0,593	0,655	1
	6	0,043	1		0,593			0,465	0,593	0,208	0,176	1	0,655	1
	7	0,173	0,674	0,281	0,893	0,281	0,465		0,109	0,08	0,08	0,686	0,463	0,401
	8	0,043	0,624	1	0,18	1	0,593	0,109		0,144	0,116	0,686	0,715	0,8
	12	0,028	0,173	0,249	0,08	0,249	0,208	0,08	0,144		0,529	0,173	0,6	0,6
	16	0,028	0,183	0,176	0,059	0,176	0,176	0,08	0,116	0,529		0,107	0,205	0,208
	20	0,075	1	0,593	0,686	0,593	1	0,686	0,686	0,173	0,107		0,18	0,463
	24	0,043	0,735	0,655	0,273	0,655	0,655	0,463	0,715	0,6	0,205	0,18		0,787
	26	0,043	0,753	1	0,554	1	1	0,401	0,8	0,6	0,208	0,463	0,787	

Таблиця В.23 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК групи "ТТФН" та інших експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

		Експериментальні групи				
		"ЛПШ"	"NG"	"CORPALIEN"	"ТТНЦ"	"ТТФМ"
Тижні спостереження	1	0,02	0,33	0,00	0,02	0,32
	2	0,01	0,00	0,06	0,00	0,36
	3	0,13	0,01	0,02	0,01	0,61
	4	0,70	0,13	0,00	0,33	0,44
	5	0,63	0,10	0,00	0,23	0,39
	6	0,33	0,22	0,00	0,48	0,46
	7	0,11	0,87	0,00	0,49	0,30
	8	0,20	0,56	0,00	0,43	0,62
	12	0,64	0,15	0,04	0,95	0,82
	16	0,59	0,06	0,27	0,43	0,58
	20	0,08	0,89	0,02	0,60	0,48
	24	0,19	0,63	0,09	0,60	0,74
	26	0,29	1,00			0,42

Таблиця В.24 — Індивідуальні та усереднені значення ($M \pm m$) Н- та М-відповіді, індексу Н/М у задніх кінцівках тварин групи "ТТФН" на 26-му тижні спостереження

ЗІК			№ тварини	ЗКК		
М, мв	Н, мв	Н/М, %		М, мв	Н, мв	Н/М, %
14	6	42,9	1	12	4	33,3
12	4	33,3	2	20	12	60
15	14,5	96,7	3	27,5	10	36,4
10	8	80	4	22	12	54,5
16	8	50	5	28	17,5	62,5
10	10	100	6	20	13	65
35	25	71,4	7	18	10	55,6
16,00	10,79	67,76	М	21,07	11,21	52,47
3,29	2,68	9,95	м	2,09	1,53	4,77

Таблиця В.25 — Достовірність різниці між основними показниками ЕНМГ ЗІК та ЗКК тварин групи "ТТФН" (*Wilcoxon matched pairs test*)

Пари зрівняння	Valid	T	Z	p-value
М, мв: ЗІК vs ЗКК	7	8,00000	1,014185	0,310495
Н, мв: ЗІК vs ЗКК	7	12,00000	0,338062	0,735317
Н/М, %: ЗІК vs ЗКК	7	7,00000	1,183216	0,236724
ЗІК: М, мв vs Н, мв	6	0,00000	2,201398	0,027709
ЗКК: М, мв vs Н, мв	7	0,00000	2,366432	0,017961

Додаток Г

Результати статистичної обробки первинних цифрових даних у групах
"NG+НСК", "NG+СККМ", "NG+СКНГ" та "ХІТΩ"

Таблиця Г.1 — Середнє значення (М; бали шкали ВВВ), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК у групі "NG+НСК" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	4,0	6,5	8,5	8,7	8,9	9,3	9,6	10,1	11,2	12,1	12,6	12,8	13,0
m	0,5	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6	0,67	0,69	0,81	0,80	0,76	0,81

Таблиця Г.2 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК, середнього по групі "NG+НСК" на стандартизованих термінах спостереження (за Wilcoxon)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,001												
	3	0,000	0,002											
	4	0,000	0,002	0,076										
	5	0,000	0,002	0,133	0,262									
	6	0,000	0,000	0,011	0,030	0,075								
	7	0,000	0,000	0,002	0,001	0,028	0,675							
	8	0,000	0,000	0,001	0,001	0,002	0,036	0,033						
	12	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,003					
	16	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001				
	20	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,012			
	24	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,008	0,208		
	28	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,006	0,079	0,148	

Таблиця Г.3 — Достовірність різниці між ПФ ЗІК експериментальних груп
впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою
часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

"NG+MCK" — "ЛПП"					"NG+HCK" — "ЛПП"					"NG+CKHG" — "ЛПП"				
Тиж	Z	p-value	N	N		Z	p-value	N	N		Z	p-value	N	N
1	2,334812	0,019554	16	16	1	3,833111	0,000127	20	16	1	2,967318	0,003004	12	16
2	3,447746	0,000565	16	16	2	4,265151	0,000020	20	16	2	3,725016	0,000195	12	16
3	3,149124	0,001638	16	16	3	4,646235	0,000003	20	16	3	3,610383	0,000306	12	16
4	3,571358	0,000355	16	16	4	4,634509	0,000004	20	16	4	3,551970	0,000382	12	16
5	3,672147	0,000241	16	16	5	4,592188	0,000004	20	16	5	3,623048	0,000291	12	16
6	3,730273	0,000191	16	16	6	4,681463	0,000003	20	16	6	3,660337	0,000252	12	16
7	3,899739	0,000096	16	16	7	4,848289	0,000001	20	16	7	3,824049	0,000131	12	16
8	4,102873	0,000041	16	16	8	4,947224	0,000001	20	16	8	4,047546	0,000052	12	16
12	3,941099	0,000081	16	16	12	4,907978	0,000001	20	16	12	4,098185	0,000042	12	16
16	3,990385	0,000066	16	16	16	4,898003	0,000001	20	16	16	3,917890	0,000089	12	16
20	3,924977	0,000087	16	16	20	4,962458	0,000001	20	16	20	3,632306	0,000281	12	16
24	3,956664	0,000076	16	16	24	4,984247	0,000001	20	16	24	3,623724	0,000290	12	16
28	4,113063	0,000039	16	16	28	4,909265	0,000001	20	16	28	3,531680	0,000413	12	16
"NG+MCK" — "NG"					"NG+HCK" — "NG"					"NG+CKHG" — "NG"				
Тиж	Z	p-value	N	N		Z	p-value	N	N		Z	p-value	N	N
1	0,824866	0,409448	16	20	1	2,331225	0,019742	20	20	1	1,616497	0,105988	12	20
2	-0,352033	0,724814	16	20	2	0,694649	0,487276	20	20	2	0,664409	0,506429	12	20
3	-0,609167	0,542414	16	20	3	1,271561	0,203530	20	20	3	0,058820	0,953095	12	20
4	0,403063	0,686902	16	20	4	1,911737	0,055911	20	20	4	0,352987	0,724098	12	20
5	0,848134	0,396364	16	20	5	2,310908	0,020839	20	20	5	1,231338	0,218198	12	20
6	0,560563	0,575096	16	20	6	2,149191	0,031620	20	20	6	1,075176	0,282297	12	20
7	0,528049	0,597466	16	20	7	2,042133	0,041139	20	20	7	0,976620	0,328758	12	20
8	0,975013	0,329554	16	20	8	2,193434	0,028277	20	20	8	1,172377	0,241046	12	20
12	1,037670	0,299424	16	20	12	2,418214	0,015597	20	20	12	1,661636	0,096587	12	20
16	1,232275	0,217847	16	20	16	3,373363	0,000743	20	20	16	1,667194	0,095477	12	20
20	1,726365	0,084283	16	20	20	3,422597	0,000620	20	20	20	1,526065	0,126995	12	20
24	1,915823	0,055388	16	20	24	3,386288	0,000709	20	20	24	1,272310	0,203264	12	20
28	1,693187	0,090421	16	20	28	3,505779	0,000455	20	20	28	0,978066	0,328042	12	20
"NG+MCK" — "NG+HCK"					"NG+MCK" — "NG+CKHG"					"NG+HCK" — "NG+CKHG"				
Тиж	Z	p-value	N	N		Z	p-value	N	N		Z	p-value	N	N
1	-1,72749	0,084081	16	20	1	-1,22165	0,221841	16	12	1	0,391226	0,695630	20	12
2	-1,07588	0,281980	16	20	2	-0,93244	0,351110	16	12	2	-0,274341	0,783822	20	12
3	-1,60892	0,107634	16	20	3	-0,93659	0,348972	16	12	3	0,572496	0,566986	20	12
4	-0,70626	0,480030	16	20	4	-0,35404	0,723309	16	12	4	0,675096	0,499615	20	12
5	-0,76133	0,446458	16	20	5	-0,48906	0,624800	16	12	5	0,276169	0,782418	20	12
6	-1,48110	0,138581	16	20	6	-0,82111	0,411582	16	12	6	0,000000	1,000000	20	12
7	-1,37412	0,169406	16	20	7	-0,81803	0,413339	16	12	7	-0,181583	0,855910	20	12
8	-1,06847	0,285310	16	20	8	-0,74906	0,453822	16	12	8	-0,177621	0,859021	20	12
12	-1,28455	0,198949	16	20	12	-1,05030	0,293581	16	12	12	-0,770562	0,440967	20	12
16	-1,59078	0,111660	16	20	16	-0,74729	0,454886	16	12	16	0,518281	0,604263	20	12
20	-0,73177	0,464309	16	20	20	-0,09342	0,925566	16	12	20	0,441441	0,658894	20	12
24	-0,16041	0,872557	16	20	24	0,63123	0,527891	16	12	24	1,063367	0,287616	20	12
28	-1,29553	0,195138	16	20	28	0,39684	0,691489	16	12	28	1,773537	0,076141	20	12

Таблиця Г.4 — Середнє значення (M ; бали шкали VBB), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК у групі "NG+НСК_{БК}" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження													
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28	
M	5,1	7,8	9,0	8,8	8,5	9,3	9,7	10,2	11,6	12,3	12,8	13,2	13,6	
m	1,0	1,0	0,6	0,6	0,9	0,8	0,2	0,43	0,55	0,69	0,68	0,72	0,75	

Таблиця Г.5 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК, середнього по групі "NG+НСК_{БК}" на стандартизованих термінах спостереження (за Wilcoxon)

		Тижні спостереження													
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28	
Тижні спостереження	1														
	2	0,008													
	3	0,008	0,043												
	4	0,008	0,105	0,108											
	5	0,008	0,201	0,280	0,593										
	6	0,008	0,011	0,310	0,208	0,043									
	7	0,008	0,051	0,176	0,046	0,067	0,916								
	8	0,008	0,034	0,107	0,046	0,043	0,345	0,201							
	1	0,008	0,011	0,010	0,011	0,011	0,015	0,018	0,027						
	1	0,008	0,011	0,010	0,011	0,011	0,012	0,018	0,018	0,043					
	2	0,008	0,011	0,010	0,011	0,011	0,010	0,011	0,011	0,011	0,043				
	2	0,008	0,011	0,010	0,011	0,011	0,010	0,011	0,011	0,011	0,043	0,224			
	2	0,008	0,007	0,011	0,007	0,007	0,010	0,007	0,007	0,007	0,038	0,109	0,123		

Таблиця Г.6 — Середнє значення (M ; бали шкали VBB), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) ПФ ЗІК у групі "NG+НСК_{МК}" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження													
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28	
M	3,1	5,5	8,2	8,7	9,2	9,3	9,5	10,0	10,8	12,0	12,3	12,4	12,5	
m	0,5	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,19	1,20	1,40	1,37	1,27	1,37	

Таблиця Г.7 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК, середнього по групі "NG+НСК_{МК}" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,036												
	3	0,009	0,018											
	4	0,006	0,011	0,027										
	5	0,005	0,005	0,011	0,075									
	6	0,005	0,005	0,016	0,068	0,779								
	7	0,005	0,003	0,005	0,011	0,208	0,398							
	8	0,005	0,003	0,005	0,005	0,025	0,024	0,075						
	1	0,005	0,003	0,005	0,005	0,021	0,012	0,024	0,050					
	1	0,005	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,005	0,011				
	2	0,004	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,005	0,007	0,108			
	2	0,004	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,067	0,593		
2	0,004	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,005	0,007	0,075	0,398	0,600		

Таблиця Г.8 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК вказаних експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; *Mann-Whitney U-test*)

Тижні	"NG+НСК _{МК} " — "NG+НСК _{БК} "				"NG+НСК _{МК} " — "NG"				"NG+НСК _{БК} " — "NG"			
	Z	p-value	Valid N	Valid N	Z	p-value	Valid N	Valid N	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	-1,376	0,169	11	9	1,526	0,127	11	20	2,315	0,021	9	20
2	-1,543	0,123	11	9	-0,477	0,634	11	20	1,783	0,075	9	20
3	-1,297	0,195	11	9	0,604	0,546	11	20	1,498	0,134	9	20
4	0,360	0,719	11	9	1,509	0,131	11	20	1,567	0,117	9	20
5	0,908	0,364	11	9	1,994	0,046	11	20	1,716	0,086	9	20
6	0,118	0,906	11	9	1,730	0,084	11	20	1,732	0,083	9	20
7	1,058	0,290	11	9	1,599	0,110	11	20	1,691	0,091	9	20
8	0,936	0,349	11	9	1,744	0,081	11	20	1,807	0,071	9	20
12	0,157	0,876	11	9	1,809	0,070	11	20	2,117	0,034	9	20
16	0,703	0,482	11	9	2,730	0,006	11	20	2,738	0,006	9	20
20	-0,080	0,936	11	9	2,548	0,011	11	20	3,002	0,003	9	20
24	0,000	1,000	11	9	2,564	0,010	11	20	2,947	0,003	9	20
28	0,000	1,000	11	9	2,596	0,009	11	20	3,124	0,002	9	20

Таблиця Г.9 — Середнє значення (М; бали *Ashworth*) та стандартна похибка середнього (m) ПС ЗІК у групі "NG+НСК" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,83	1,1	1,2	1,3	1,6	1,2	1,7	1,65	1,60	1,48	1,48	1,43	1,2
m	0,13	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,13	0,13	0,16	0,19	0,15	0,1

Таблиця Г.10 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "NG+НСК" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,060												
	3	0,023	0,075											
	4	0,013	0,035	0,465										
	5	0,003	0,002	0,021	0,018									
	6	0,045	0,155	1,000	0,345	0,007								
	7	0,002	0,002	0,016	0,012	0,673	0,005							
	8	0,003	0,003	0,033	0,034	0,824	0,023	0,441						
	12	0,004	0,010	0,064	0,116	0,689	0,038	0,249	0,779					
	16	0,011	0,033	0,109	0,295	0,281	0,191	0,075	0,349	0,470				
	20	0,018	0,076	0,294	0,529	0,363	0,285	0,067	0,245	0,359	1,000			
	24	0,021	0,069	0,347	0,666	0,074	0,249	0,024	0,108	0,139	0,660	0,657		
	28	0,037	0,310	1,000	0,529	0,033	0,906	0,004	0,028	0,030	0,152	0,052	0,076	

Таблиця Г.11 — Достовірність різниці між ПС ЗІК експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; *Mann-Whitney U-test*)

"NG+МСК" — "ЛПП"					"NG+НСК" — "ЛПП"					"NG+СКНГ" — "ЛПП"				
Тиж	Z	p-value	N	N	Тиж	Z	p-value	N	N	Тиж	Z	p-value	N	N
1	2,29135	0,021944	16	16	1	3,68193	0,000232	20	16	1	0,99623	0,319139	12	16
2	0,94612	0,344087	16	16	2	2,40463	0,016190	20	16	2	-2,48383	0,012998	12	16
3	-0,34597	0,729365	16	16	3	0,19916	0,842140	20	16	3	-1,29977	0,193680	12	16
4	-1,80018	0,071833	16	16	4	-1,18946	0,234258	20	16	4	-2,26989	0,023215	12	16
5	-1,90390	0,056924	16	16	5	-0,83096	0,405995	20	16	5	-2,20892	0,027181	12	16
6	-1,94960	0,051225	16	16	6	-2,10946	0,034906	20	16	6	-2,11667	0,034289	12	16
7	-2,14004	0,032353	16	16	7	-2,11778	0,034195	20	16	7	-2,57781	0,009943	12	16

Продовження табл. Г.11

Тиж	Z	p-value	N	N	Тиж	Z	p-value	N	N	Тиж	Z	p-value	N	N
8	-1,99886	0,045625	16	16	8	-1,93368	0,053153	20	16	8	-1,82991	0,067264	12	16
12	-1,29019	0,196987	16	16	12	-1,88021	0,060080	20	16	12	-1,68079	0,092804	12	16
16	-2,11538	0,034398	16	16	16	-2,24921	0,024500	20	16	16	-1,59064	0,111693	12	16
20	-1,59357	0,111033	16	16	20	-2,51306	0,011969	20	16	20	-1,98713	0,046909	12	16
24	-1,84139	0,065565	16	16	24	-2,55136	0,010731	20	16	24	-1,69166	0,090711	12	16
28	-1,65755	0,097409	16	16	28	-2,56174	0,010415	20	16	28	-1,57732	0,114724	12	16
"NG+MCK" — "NG"					"NG+HCK" — "NG"					"NG+CKHГ" — "NG"				
Тиж	Z	p-value	N	N	Тиж	Z	p-value	N	N	Тиж	Z	p-value	N	N
1	0,135814	0,891969	16	20	1	2,13776	0,032537	20	20	1	-1,50580	0,132120	12	20
2	1,737321	0,082331	16	20	2	3,92013	0,000089	20	20	2	-0,99289	0,320762	12	20
3	0,703266	0,481890	16	20	3	1,46748	0,142246	20	20	3	-0,80590	0,420300	12	20
4	-0,105440	0,916027	16	20	4	1,11453	0,265054	20	20	4	-1,11502	0,264844	12	20
5	0,000000	1,000000	16	20	5	2,10901	0,034944	20	20	5	-0,73996	0,459324	12	20
6	0,556957	0,577557	16	20	6	0,48513	0,627586	20	20	6	-0,08604	0,931437	12	20
7	1,015414	0,309909	16	20	7	1,51527	0,129705	20	20	7	-0,43161	0,666028	12	20
8	-0,174049	0,861827	16	20	8	0,71261	0,476088	20	20	8	-0,26611	0,790152	12	20
12	1,889859	0,058778	16	20	12	1,17464	0,240139	20	20	12	0,70491	0,480869	12	20
16	-0,975147	0,329488	16	20	16	-0,49599	0,619900	20	20	16	-0,16547	0,868578	12	20
20	0,000000	1,000000	16	20	20	-1,36712	0,171590	20	20	20	-0,41845	0,675615	12	20
24	-0,653118	0,513681	16	20	24	-1,24419	0,213431	20	20	24	-0,26805	0,788661	12	20
28	-0,458673	0,646469	16	20	28	-1,83638	0,066302	20	20	28	-0,45788	0,647038	12	20
"NG+MCK" — "NG+HCK"					"NG+MCK" — "NG+CKHГ"					"NG+HCK" — "NG+CKHГ"				
Тиж	Z	p-value	N	N	Тиж	Z	p-value	N	N	Тиж	Z	p-value	N	N
1	-1,75641	0,079019	16	20	1	1,339972	0,180255	16	12	1	2,824253	0,004739	20	12
2	-0,27350	0,784471	16	20	2	1,956336	0,050426	16	12	2	4,223438	0,000024	20	12
3	-0,67023	0,502712	16	20	3	1,541893	0,123101	16	12	3	2,541860	0,011027	20	12
4	-1,18696	0,235245	16	20	4	1,283690	0,199251	16	12	4	2,478709	0,013186	20	12
5	-2,21113	0,027028	16	20	5	0,950536	0,341841	16	12	5	2,994282	0,002751	20	12
6	0,21188	0,832201	16	20	6	1,006191	0,314325	16	12	6	0,724980	0,468465	20	12
7	-0,32545	0,744839	16	20	7	1,243991	0,213504	16	12	7	1,812044	0,069980	20	12
8	-1,04474	0,296142	16	20	8	-0,047867	0,961822	16	12	8	0,658769	0,510045	20	12
12	1,24960	0,211445	16	20	12	1,077790	0,281128	16	12	12	0,122192	0,902747	20	12
16	-0,45729	0,647460	16	20	16	-0,740216	0,459169	16	12	16	-0,241682	0,809027	20	12
20	1,50812	0,131525	16	20	20	0,413914	0,678938	16	12	20	-0,831716	0,405570	20	12
24	-0,11819	0,905917	16	20	24	-0,523341	0,600737	16	12	24	-0,641909	0,520933	20	12
28	0,72171	0,470474	16	20	28	0,000000	1,000000	16	12	28	-0,806213	0,420121	20	12

Таблиця Г.12 — Середні значення (M; бали *Ashworth*) та стандартна похибка середнього (m) ПС ЗІК у підгрупі "NG+HCK_{вк}" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позначник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
M	0,83	1,1	1,1	1,3	1,7	1,0	1,8	1,72	1,50	1,39	1,44	1,28	1,1
m	0,19	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,21	0,17	0,18	0,24	0,15	0,1

Таблиця Г.13 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "NG+НСК_{БК}" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,128												
	3	0,173												
	4	0,059	0,285	0,179										
	5	0,025	0,034	0,027	0,067									
	6	0,345	0,361	0,593	0,067	0,018								
	7	0,011	0,027	0,027	0,043	0,589	0,018							
	8	0,025	0,059	0,046	0,105	1,000	0,030	0,422						
	1	0,027	0,208	0,173	0,499	0,499	0,142	0,108	0,345					
	1	0,027	0,271	0,173	0,685	0,208	0,173	0,027	0,208	0,589				
	2	0,059	0,361	0,273	0,685	0,477	0,248	0,079	0,294	0,715	0,753			
	2	0,079	0,589	0,465	0,715	0,059	0,345	0,027	0,074	0,345	0,361	0,465		
	2	0,144	1,000	0,789	0,285	0,034	0,589	0,018	0,042	0,208	0,177	0,108		

Таблиця Г.14 — Середнє значення (M ; бали *Ashworth*) та стандартна похибка середнього (m) ПС ЗІК у підгрупі "NG+НСК_{МК}" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
M	0,82	1,0	1,4	1,3	1,6	1,4	1,6	1,59	1,68	1,55	1,50	1,55	1,3
m	0,18	0,0	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,18	0,21	0,25	0,29	0,25	0,2

Таблиця Г.15 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "NG+НСК_{МК}" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,280												
	3	0,075	0,043											
	4	0,093	0,067	0,654										
	5	0,042	0,027	0,280	0,108									
	6	0,074	0,043	0,715	0,179	0,201								
	7	0,051	0,027	0,280	0,108	1,000	0,108							
	8	0,036	0,017	0,374	0,176	0,685	0,400	0,753						
	1	0,035	0,018	0,207	0,074	0,715	0,115	0,593	0,422					
	1	0,097	0,068	0,400	0,362	0,678	0,635	0,612	0,859	0,594				
	2	0,105	0,108	0,855	0,593	0,500	0,855	0,418	0,483	0,345	0,779			
	2	0,080	0,042	0,575	0,400	0,400	0,554	0,528	0,554	0,224	0,959	0,735		
	2	0,142	0,108	1,000	1,000	0,345	0,583	0,105	0,236	0,063	0,400	0,273	0,142	

Таблиця Г.16 — Достовірність різниці (**p**) між ПС ЗІК вказаних експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; *Mann-Whitney U-test*)

Тиждень	"NG+НСК _{МК} " — "NG+НСК _{БК} "				"NG+НСК _{МК} " — "NG"				"NG+НСК _{БК} " — "NG"			
	Z	p-value	Valid N	Valid N	Z	p-value	Valid N	Valid N	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	-0,168	0,867	11	9	1,714	0,086	11	20	1,731	0,084	9	20
2	-0,795	0,427	11	9	3,056	0,002	11	20	3,021	0,003	9	20
3	1,516	0,129	11	9	1,885	0,059	11	20	0,279	0,781	9	20
4	0,092	0,927	11	9	0,977	0,329	11	20	0,772	0,440	9	20
5	-0,427	0,670	11	9	1,475	0,140	11	20	1,988	0,047	9	20
6	1,589	0,112	11	9	1,097	0,273	11	20	-0,382	0,702	9	20
7	-0,853	0,393	11	9	0,784	0,433	11	20	1,731	0,084	9	20
8	-0,433	0,665	11	9	0,438	0,662	11	20	0,743	0,457	9	20
12	0,483	0,629	11	9	1,158	0,247	11	20	0,693	0,488	9	20
16	0,313	0,754	11	9	-0,195	0,845	11	20	-0,626	0,531	9	20
20	-0,094	0,925	11	9	-1,142	0,253	11	20	-1,010	0,312	9	20
24	0,768	0,442	11	9	-0,659	0,510	11	20	-1,416	0,157	9	20
28	0,300	0,764	11	9	-1,240	0,215	11	20	-1,680	0,093	9	20

Таблиця Г.17 — Середнє значення (M; бали шкали ВВВ) та стандартна похибка середнього (m) ПФ ЗІК у групі "NG+СККМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тиждень спостереження													
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28	
M	2,5	5,6	6,3	7,1	7,6	7,8	8,2	8,75	9,22	9,69	10,3	11,0	11,0	
m	0,4	1,0	0,9	1,0	1,1	1,1	1,1	1,18	1,26	1,30	1,32	1,45	1,38	

Таблиця Г.18 — Достовірність різниці (**p**) між ПФ ЗІК, середнього по групі "NG+СККМ" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*)

		Тиждень спостереження													
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28	
Тиждень спостереження	1														
	2	0,001													
	3	0,001	0,208												
	4	0,001	0,014	0,069											
	5	0,001	0,009	0,002	0,120										
	6	0,001	0,004	0,001	0,097	0,266									
	7	0,001	0,004	0,002	0,056	0,136	0,091								
	8	0,001	0,001	0,001	0,011	0,023	0,010	0,036							
	12	0,001	0,001	0,001	0,005	0,001	0,005	0,038	0,063						
	16	0,001	0,001	0,000	0,002	0,001	0,002	0,011	0,011	0,018					
	20	0,001	0,001	0,000	0,002	0,001	0,002	0,004	0,003	0,009	0,037				
	24	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	0,003	0,002	0,002	0,004	0,009	0,045			
	28	0,001	0,001	0,000	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,003	0,008	0,173	0,780	

Таблиця Г.19 — Середнє значення (М; бали *Ashworth*) та стандартна похибка середнього (m) ПС ЗІК у групі "NG+СККМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,50	0,9	1,1	1,0	1,2	1,2	1,5	1,44	1,88	1,44	1,84	1,63	1,6
m	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,18	0,17	0,24	0,27	0,31	0,2

Таблиця Г.20 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "NG+СККМ" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,005												
	3	0,003	0,213											
	4	0,005	0,401	0,790										
	5	0,002	0,069	0,484	0,138									
	6	0,002	0,051	0,263	0,063	0,180								
	7	0,001	0,003	0,045	0,019	0,045	0,074							
	8	0,002	0,012	0,083	0,021	0,151	0,281	0,286						
	12	0,001	0,002	0,003	0,001	0,003	0,003	0,182	0,022					
	16	0,005	0,173	0,209	0,136	0,290	0,477	0,410	0,834	0,010				
	20	0,001	0,009	0,016	0,012	0,011	0,021	0,427	0,142	1,000	0,010			
	24	0,005	0,076	0,100	0,097	0,161	0,237	0,784	0,722	0,263	0,155	0,155		
	28	0,006	0,050	0,067	0,066	0,093	0,155	0,955	0,638	0,308	0,110	0,141	0,753	

Таблиця Г.21 — Середнє значення (М; бали шкали *BBB*) та стандартна похибка середнього (m) ПФ ЗІК у групі "NG+СКНГ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	3,7	6,5	7,1	7,3	8,2	8,3	8,7	9,33	10,5	10,3	10,4	10,2	9,7
m	0,7	1,0	1,0	1,0	1,3	1,2	1,3	1,38	1,39	1,48	1,71	1,67	1,6

Таблиця Г.22 — Достовірність різниці (**p**) між ПФ ЗІК, середнього по групі "NG+СКНГ" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,002												
	3	0,002	0,018											
	4	0,002	0,008	0,180										
	5	0,002	0,009	0,018	0,023									
	6	0,002	0,008	0,012	0,012	0,529								
	7	0,002	0,005	0,008	0,008	0,141	0,068							
	8	0,002	0,003	0,005	0,005	0,051	0,012	0,043						
	12	0,002	0,002	0,002	0,002	0,011	0,005	0,008	0,028					
	16	0,002	0,002	0,002	0,002	0,011	0,005	0,008	0,028	0,423				
	20	0,003	0,005	0,005	0,006	0,022	0,013	0,017	0,021	0,753	0,600			
	24	0,003	0,005	0,006	0,007	0,037	0,017	0,028	0,110	0,584	0,715	0,043		
	28	0,003	0,013	0,019	0,025	0,091	0,110	0,203	0,594	0,108	0,075	0,028	0,043	

Таблиця Г.23 — Середнє значення (**M**; бали шкали *BBB*) та стандартна похибка середнього (**m**) ПФ ЗІК у групі "NG+СКНГ_♂" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
M	5,5	8,5	9,0	9,1	10,6	10,3	10,8	11,3	12,2	12,0	12,2	11,8	11,0
m	1,0	1,3	1,4	1,4	1,74	1,69	1,82	1,98	1,34	1,69	2,38	2,27	2,16

Таблиця Г.24 — Достовірність різниці (**p**) між ПФ ЗІК, середнього по групі "NG+СКНГ_♂" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,028												
	3	0,028	0,068											
	4	0,028	0,043											
	5	0,028	0,043	0,043	0,043									
	6	0,028	0,043	0,068	0,068									
	7	0,028	0,043	0,068	0,068	0,789	0,180							
	8	0,028	0,043	0,068	0,068	0,465	0,109	0,180						
	12	0,028	0,028	0,028	0,028	0,106	0,043	0,043	0,144					
	16	0,028	0,028	0,028	0,028	0,106	0,043	0,043	0,109	0,655				
	20	0,043	0,046	0,046	0,046	0,225	0,080	0,080	0,080	0,500	0,500			
	24	0,043	0,046	0,059	0,059	0,225	0,106	0,138	0,225	1,000	1,000	0,068		
	28	0,043	0,080	0,116	0,116	0,715	0,465	0,686	0,361	0,225	0,144	0,068	0,109	

Таблиця Г.25 — Середнє значення (М; бали шкали BBB) та стандартна похибка середнього (m) ПФ ЗІК у групі "NG+СКНГ_♀" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	2,00	4,6	5,3	5,5	5,7	6,3	6,6	7,33	8,83	8,75	8,67	8,58	8,4
m	0,68	1,1	1,3	1,3	1,3	1,5	1,5	1,71	2,34	2,38	2,42	2,46	2,5

Таблиця Г.26 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК, середнього по групі "NG+СКНГ_♀" на стандартизованих термінах спостереження (за Wilcoxon)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,028												
	3	0,028	0,109											
	4	0,028	0,068											
	5	0,028	0,138	0,402	0,463									
	6	0,028	0,068	0,068	0,068	0,106								
	7	0,028	0,043	0,043	0,043	0,043	0,180							
	8	0,028	0,028	0,028	0,028	0,043	0,043	0,109						
	12	0,028	0,028	0,028	0,028	0,043	0,043	0,068	0,109					
	16	0,028	0,028	0,028	0,028	0,043	0,043	0,068	0,144					
	20	0,028	0,043	0,043	0,043	0,043	0,068	0,109	0,144					
	24	0,028	0,046	0,046	0,046	0,043	0,080	0,144	0,144					
	28	0,028	0,075	0,075	0,093	0,109	0,138	0,225	0,281	0,180	0,180	0,180	0,180	

Таблиця Г.27 — Достовірність різниці між ПФ ЗІК вказаних експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

Тижні	"NG+СКНГ _♂ " — "NG+СКНГ _♀ "				"NG+СКНГ _♂ " — "NG"				"NG+СКНГ _♀ " — "NG"			
	Z	p-value	Valid N	Valid N	Z	p-value	Valid N	Valid N	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	2,189	0,029	6	6	2,343	0,019	6	20	0,155	0,877	6	20
2	2,023	0,043	6	6	2,263	0,024	6	20	-1,193	0,233	6	20
3	2,027	0,043	6	6	1,663	0,096	6	20	-1,530	0,126	6	20
4	2,023	0,043	6	6	1,935	0,053	6	20	-1,351	0,177	6	20
5	2,108	0,035	6	6	2,450	0,014	6	20	-0,490	0,624	6	20
6	2,019	0,043	6	6	2,202	0,028	6	20	-0,489	0,625	6	20
7	1,942	0,052	6	6	2,078	0,038	6	20	-0,520	0,603	6	20
8	1,699	0,089	6	6	2,140	0,032	6	20	-0,275	0,783	6	20
12	0,653	0,514	6	6	2,080	0,038	6	20	0,488	0,625	6	20
16	0,490	0,624	6	6	2,003	0,045	6	20	0,582	0,560	6	20
20	0,889	0,374	6	6	1,928	0,054	6	20	0,430	0,667	6	20
24	0,415	0,678	6	6	1,743	0,081	6	20	0,214	0,830	6	20
28	0,163	0,871	6	6	1,407	0,159	6	20	0,092	0,927	6	20

Таблиця Г.28 — Середнє значення (М; бали *Ashworth*) та стандартна похибка середнього (m) ПС ЗІК у групі "NG+СКНГ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,25	0,4	0,9	0,9	1,0	1,0	1,3	1,46	1,54	1,63	1,63	1,71	1,6
m	0,10	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,26	0,23	0,26	0,23	0,28	0,3

Таблиця Г.29 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "NG+СКНГ" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*)

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,068												
	3	0,003	0,008											
	4	0,005	0,012	0,593										
	5	0,003	0,005	0,109	0,180									
	6	0,003	0,005	0,142	0,109	1,000								
	7	0,002	0,002	0,043	0,043	0,109	0,093							
	8	0,003	0,005	0,076	0,083	0,154	0,213	0,484						
	12	0,003	0,004	0,044	0,044	0,080	0,086	0,249	0,715					
	16	0,002	0,003	0,025	0,025	0,035	0,069	0,106	0,345	0,361				
	20	0,002	0,002	0,018	0,018	0,028	0,030	0,068	0,345	0,423	1,000			
	24	0,002	0,002	0,018	0,018	0,028	0,030	0,068	0,093	0,201	0,361	0,361		
	28	0,002	0,003	0,046	0,035	0,046	0,069	0,208	0,441	0,673	0,893	0,893	0,584	

Таблиця Г.30 — Середнє значення (М; бали *Ashworth*) та стандартна похибка середнього (m) ПС ЗІК у підгрупі "NG+СКНГ_♂" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,0	0,1	0,8	1,0	1,00	1,08	1,17	1,08	1,25	1,42	1,50	1,50	1,5
m	0,0	0,1	0,1	0,0	0,00	0,08	0,17	0,44	0,40	0,44	0,41	0,50	0,5

Таблиця Г.31 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по підгрупі "NG+СКНГ_♂" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*). За відсутності зміни показника значення p не відображали

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,180												
	3	0,028	0,028											
	4	0,028	0,028	0,180										
	5	0,028	0,028	0,180										
	6	0,028	0,028	0,109										
	7	0,028	0,028	0,180			0,655							
	8	0,043	0,068	0,855	0,893	0,893	0,787	0,787						
	12	0,043	0,059	0,465	0,593	0,593	0,593	0,789	0,715					
	16	0,028	0,043	0,273	0,423	0,423	0,593	0,423	0,273	0,180				
	20	0,028	0,028	0,109	0,180	0,180	0,423	0,180	0,178	0,180				
	24	0,028	0,028	0,180			0,655		0,138	0,285	0,593	1,000		
28	0,028	0,028	0,285	0,285	0,285	0,465	0,285	0,138	0,361	0,584	0,789	0,655		

Таблиця Г.32 — Середнє значення (M ; бали *Ashworth*) та стандартна похибка середнього (m) ПС ЗІК у підгрупі "NG+СКНГ_♀" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
M	0,50	0,6	1,0	0,9	1,1	1,0	1,5	1,83	1,83	1,83	1,75	1,92	1,6
m	0,13	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,21	0,21	0,31	0,25	0,27	0,3

Таблиця Г.33 — Достовірність різниці (**p**) між ПС ЗІК, середнього по підгрупі "NG+СКНГ_♀" на стандартизованих термінах спостереження (за *Wilcoxon*). За відсутності зміни показника значення **p** не відображали

		Тижні спостереження												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження	1													
	2	0,180												
	3	0,043	0,109											
	4	0,068	0,180											
	5	0,043	0,068		0,180									
	6	0,043	0,068	0,593	0,180	0,593								
	7	0,028	0,028	0,109	0,068	0,180	0,068							
	8	0,028	0,028	0,043	0,028	0,043	0,028	0,109						
	12	0,028	0,028	0,043	0,028	0,043	0,028	0,109						
	16	0,028	0,028	0,068	0,043	0,068	0,043	0,180	1,000	1,000				
	20	0,028	0,028	0,068	0,043	0,068	0,043	0,180						
	24	0,028	0,028	0,043	0,028	0,043	0,028	0,109				0,180		
	28	0,028	0,043	0,109	0,068	0,109	0,068	0,593	0,423	0,423		0,655	0,180	

Таблиця Г.34 — Достовірність різниці між ПС ЗІК вказаних експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; *Mann-Whitney U-test*)

Тижні	"NG+СКНГ _♂ " — "NG+СКНГ _♀ "				"NG+СКНГ _♂ " — "NG"				"NG+СКНГ _♀ " — "NG"			
	Z	p-value	Valid N	Valid N	Z	p-value	Valid N	Valid N	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	-2,647	0,008	6	6	-2,550	0,011	6	20	0,130	0,897	6	20
2	-1,962	0,050	6	6	-1,975	0,048	6	20	0,393	0,694	6	20
3	-1,360	0,174	6	6	-0,985	0,325	6	20	-0,180	0,857	6	20
4	0,833	0,405	6	6	-0,611	0,541	6	20	-1,010	0,312	6	20
5	-0,833	0,405	6	6	-0,860	0,390	6	20	-0,217	0,828	6	20
6	0,000	1,000	6	6	-0,034	0,973	6	20	-0,065	0,948	6	20
7	-1,075	0,282	6	6	-1,012	0,312	6	20	0,276	0,783	6	20
8	-1,540	0,124	6	6	-1,502	0,133	6	20	1,053	0,292	6	20
12	-1,398	0,162	6	6	-0,254	0,799	6	20	1,383	0,167	6	20
16	-1,087	0,277	6	6	-1,037	0,300	6	20	0,751	0,452	6	20
20	-0,948	0,343	6	6	-0,824	0,410	6	20	0,131	0,896	6	20
24	-1,551	0,121	6	6	-1,108	0,268	6	20	0,644	0,519	6	20
28	-0,517	0,605	6	6	-0,680	0,496	6	20	0,000	1,000	6	20

Таблиця Г.35 — Середнє значення (М; бали шкали ВВВ) та стандартна похибка середнього (m) ПФ ЗІК у групі "ХІТΩ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження							
	1	2	3	4	5	8	20	24
М	1,06	3,28	3,17	2,78	3,33	3,44	3,33	1,06
m	0,06	0,64	0,68	0,79	0,94	1,05	0,73	0,18

Таблиця Г.36 — Достовірність різниці (p) між ПФ ЗІК, середнього по групі "ХІТΩ" на стандартизованих термінах спостереження (за Wilcoxon)

		Тижні спостереження							
		1	2	3	4	5	8	20	24
Тижні спостереження	1								
	2	0,011719							
	3	0,017961	0,529369						
	4	0,025063	0,208414	0,236724					
	5	0,034611	0,892738	0,685831	0,090970				
	8	0,017961	1,000000	0,735317	0,027709	0,674424			
	20	0,017291	0,888638	0,833936	0,236724	0,932647	0,779435		
	24	1,000000	0,011719	0,011719	0,011719	0,027709	0,011719	0,011719	

Таблиця Г.37 — Достовірність різниці між ПФ ЗІК вказаних експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
Тижні	"ХІТΩ"	"ЛПП"				adjusted		"ХІТΩ"	"ЛПП"	exact p
1	142,0000	183,0000	47,00000	1,387039	0,165431	1,524949	0,127273	9	16	0,168683
2	164,5000	160,5000	24,50000	2,660851	0,007795	2,717353	0,006581	9	16	0,005349
3	153,5000	171,5000	35,50000	2,038099	0,041541	2,071019	0,038358	9	16	0,036928
4	146,5000	178,5000	42,50000	1,641802	0,100632	1,673981	0,094135	9	16	0,095397
5	147,0000	178,0000	42,00000	1,670109	0,094899	1,715928	0,086176	9	16	0,095397
8	158,0000	167,0000	31,00000	2,292861	0,021857	2,372685	0,017660	9	16	0,019608
20	153,5000	171,5000	35,50000	2,038099	0,041541	2,064877	0,038935	9	16	0,036928
24	122,5000	202,5000	66,50000	0,283069	0,777124	0,290247	0,771628	9	16	0,760193

Таблиця Г.38 — Середнє значення (M; бали Ashworth) та стандартна похибка середнього (m) ПС ЗІК у групі "ХІТΩ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження							
	1	2	3	4	5	8	20	24
M	1,22	1,39	1,72	2,28	2,17	2,11	2,56	3,11
m	0,21	0,20	0,12	0,22	0,24	0,22	0,28	0,34

Таблиця Г.39 — Достовірність різниці (p) між ПС ЗІК, середнього по групі "ХІТΩ" на стандартизованих термінах спостереження (за Wilcoxon)

		Тижні спостереження							
		1	2	3	4	5	8	20	24
Тижні спостереження	1								
	2	0,001474							
	3	0,001474	0,027709						
	4	0,000982	0,005062	0,007686					
	5	0,000982	0,003346	0,003346	0,108810				
	8	0,001474	0,003346	0,003346	0,038153	0,090970			
	20	0,000982	0,001474	0,002218	0,018467	0,032314	0,204895		
	24	0,000982	0,001474	0,003346	0,045448	0,083132	0,398025	0,715001	

Таблиця Г.40 — Достовірність різниці між ПС ЗІК вказаних експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

	Rank	Rank	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N	2*1sided
Тижні	"ХІТΩ"	"ЛПП"				adjusted		"ХІТΩ"	"ЛПП"	exact p
1	179,0000	146,0000	10,00000	3,481752	0,000498	3,77308	0,000161	9	16	0,00013
2	168,0000	157,0000	21,00000	2,859000	0,004250	3,17065	0,001521	9	16	0,00280
3	146,5000	178,5000	42,50000	1,641802	0,100632	1,75017	0,080091	9	16	0,09539
4	137,5000	187,5000	51,50000	1,132277	0,257519	1,16595	0,243636	9	16	0,25132
5	124,5000	200,5000	64,50000	0,396297	0,691886	0,40925	0,682355	9	16	0,67708
8	99,0000	226,0000	54,00000	-0,990742	0,321812	-1,00915	0,312902	9	16	0,32864
20	107,5000	217,5000	62,50000	-0,509525	0,610385	-0,52034	0,602824	9	16	0,59758
24	131,0000	194,0000	58,00000	0,764287	0,444697	0,79467	0,426807	9	16	0,45230

Додаток Д

**Результати статистичної обробки динамічного та кореляційного аналізу
відновного процесу у експериментальних групах**

Таблиця Д.1 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{пф}}$ у групі "ЛППΣ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження									
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16
M	1,5	0,6	0,4	0,3	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0
σ	2,1	1,1	1,0	0,9	0,6	0,6	0,6	0,8	0,3	0,1
m	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0

Таблиця Д.2 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{\text{пф}}$ у групі "ЛППΣ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження									
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16
M	1,50	-0,91	-0,24	-0,04	-0,20	-0,11	0,04	0,09	-0,06	-0,04
σ	2,1	1,8	1,6	0,9	0,9	0,8	0,9	0,9	0,8	0,3
m	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Таблиця Д.3 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{пс}}$ у групі "ЛПП" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	0,1	0,7	0,4	0,5	0,1	0,1	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
σ	0,2	0,4	0,5	0,5	0,4	0,3	0,5	0,9	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
m	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1

Таблиця Д.4 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) апс у групі "ЛПП" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	0,13	0,53	-0,27	0,13	-0,40	0,00	0,13	-0,17	-0,13	0,06	0,01	-0,05	-0,03
σ	0,2	0,5	0,7	0,5	0,8	0,3	0,6	1,1	1,0	0,3	0,2	0,2	0,3
m	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3	0,1	0,0	0,0	0,1

Таблиця Д.5 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини групи "ЛПП" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Номер тварини (ПС ЗІК)															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Номер тварини (ПФ ЗІК)	1	0,06	0,16	0,45	0,83	0,94	0,52	0,83	0,67	0,76	0,59	0,91		0,48		0,95	0,82
	2	-0,27	-0,08	-0,02	0,44	0,68	0,22	0,70	0,34	0,38	0,28	0,70		0,51		0,69	0,40
	3	-0,27	-0,12	0,00	0,46	0,68	0,29	0,56	0,20	0,40	0,29	0,71		0,00		0,69	0,40
	4	-0,01	0,17	-0,10	-0,69	-0,65	-0,50	-0,71	-0,57	-0,58	-0,25	-0,51		0,00		-0,62	-0,59
	5	-0,03	0,01	-0,24	-0,83	-0,84	-0,32	-0,84	-0,59	-0,72	-0,24	-0,70		-0,24		-0,79	-0,71
	6	0,05	0,15	0,29	0,62	0,61	0,04	0,61	0,39	0,70	-0,04	0,61		0,39		0,56	0,37
	7	-0,27	-0,12	0,28	0,69	0,68	0,29	0,56	0,38	0,69	0,29	0,71		0,47		0,69	0,40
	8																
	9	-0,44	-0,67	-0,66	-0,58	-0,71	-0,10	-0,54	-0,48	-0,64	-0,38	-0,76		-0,43		-0,69	-0,70
	10	0,32	0,32	0,00	-0,48	-0,51	0,00	-0,52	-0,37	-0,41	-0,05	-0,40		0,00		-0,45	-0,28
	11	0,57	0,62	0,46	0,24	0,21	0,39	0,19	0,31	0,28	0,37	0,31		0,50		0,34	0,53
	12	0,77	0,66	0,79	0,45	0,41	0,58	0,27	0,61	0,46	0,72	0,38		0,35		0,43	0,67
	13	0,77	0,82	0,83	0,37	0,37	0,45	0,10	0,49	0,47	0,81	0,46		0,22		0,41	0,64
	14	0,26	0,42	0,58	0,18	0,27	0,14	-0,04	0,09	0,27	0,34	0,33		0,00		0,21	0,19
	15	-0,14	-0,27	-0,29	-0,31	-0,36	-0,06	-0,23	-0,32	-0,32	-0,40	-0,37		0,00		-0,27	-0,42
	16	0,03	-0,12	0,00	0,11	0,00	0,29	0,12	0,20	0,12	0,19	-0,03		0,47		0,06	0,00

Таблиця Д.6 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "ЛПП" на кожному окремому терміні стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Тижні спостереження (ПС ЗІК)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження (ПФ ЗІК)	1	-0,32	-0,15	-0,46	-0,41	-0,48	-0,44	-0,32	-0,24	-0,19	-0,05	-0,12	-0,10
	2	-0,34	-0,21	-0,49	-0,40	-0,47	-0,44	-0,34	-0,30	-0,20	-0,08	-0,15	-0,13
	3	-0,49	-0,22	-0,53	-0,45	-0,46	-0,47	-0,41	-0,43	-0,18	-0,12	-0,20	-0,19
	4	-0,54	-0,41	-0,72	-0,65	-0,71	-0,66	-0,62	-0,57	-0,43	-0,39	-0,43	-0,42
	5	-0,37	-0,22	-0,52	-0,45	-0,53	-0,51	-0,48	-0,48	-0,36	-0,35	-0,39	-0,37
	6	-0,36	-0,44	-0,63	-0,58	-0,67	-0,66	-0,63	-0,67	-0,60	-0,59	-0,62	-0,61
	7	-0,18	-0,27	-0,44	-0,32	-0,42	-0,50	-0,47	-0,59	-0,51	-0,51	-0,55	-0,53
	8	-0,23	-0,30	-0,43	-0,38	-0,49	-0,54	-0,52	-0,69	-0,61	-0,65	-0,66	-0,61
	12	0,00	-0,17	-0,14	-0,07	-0,21	-0,23	-0,36	-0,62	-0,61	-0,62	-0,68	-0,65
	16	-0,30	-0,36	-0,45	-0,44	-0,59	-0,59	-0,62	-0,70	-0,69	-0,77	-0,73	-0,68
	20	-0,16	-0,09	-0,38	-0,31	-0,37	-0,40	-0,43	-0,47	-0,39	-0,50	-0,50	-0,50
	24	-0,19	-0,21	-0,32	-0,30	-0,47	-0,47	-0,61	-0,61	-0,57	-0,69	-0,66	-0,64

Таблиця Д.7 — Коефіцієнт кореляції r для середніх значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "ЛПП" на різних термінах стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; *вгорі* — Spearman rank order correlation test; *внизу* — Pearson correlation test)

SPEARMAN RANK ORDER CORRELATION TEST							
		"ЛПП"	"NG"	"ТТНЦ"	"СОРP _{ALIEN} "	"ТТФМ"	"ТТФН"
		ПФ ЗІК					
"ЛПП"	ПС ЗІК	0,342156	0,959721	-0,868653	0,648694	-0,181983	0,874792
"NG"		0,338629	0,924695	-0,847637	0,603828	-0,215553	0,880083
"ТТНЦ"		0,133806	0,860140	-0,783217	0,511329	-0,232813	0,894388
"СОРP _{ALIEN} "		0,042403	0,357897	-0,249124	-0,065545	0,269030	0,492936
"ТТФМ"		0,509735	0,643243	-0,594033	0,446495	-0,294328	0,589381
"ТТФН"		0,285722	0,546154	-0,390110	0,469421	-0,669062	0,567872
PEARSON CORRELATION TEST							
		"ЛПП"	"NG"	"ТТНЦ"	"СОРP _{ALIEN} "	"ТТФМ"	"ТТФН"
		ПФ ЗІК					
"ЛПП"	ПС ЗІК	0,598508	0,894279	-0,607871	0,442695	-0,142109	0,879266
"NG"		0,565075	0,833001	-0,698966	0,556993	-0,229343	0,848906
"ТТНЦ"		0,451800	0,821883	-0,678372	0,473094	-0,188401	0,857971
"СОРP _{ALIEN} "		0,160141	0,491152	-0,087318	-0,263575	0,194743	0,539369
"ТТФМ"		0,729499	0,865637	-0,410749	0,294056	-0,317294	0,793701
"ТТФН"		0,608995	0,835236	-0,231427	0,394934	-0,470829	0,762221

Таблиця Д.8 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{пф}}$ у групі "ЛППЛUV" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	4,0	0,8	0,3	-0,3	0,1	0,0	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
σ	3,4	1,2	1,5	0,7	0,6	0,4	0,6	0,5	0,2	0,3	0,2	0,2	0,4
m	0,6	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1

Таблиця Д.9 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{\text{пф}}$ у групі "ЛППЛUV" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Показник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	4,03	-3,23	-0,45	-0,69	0,41	-0,06	0,11	0,14	-0,23	0,02	-0,01	-0,01	0,08
σ	3,4	3,7	2,2	1,5	0,8	0,5	0,8	0,7	0,7	0,4	0,4	0,2	0,4
m	0,6	0,6	0,4	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1

Таблиця Д.10 — Достовірність різниці значень $V_{\text{пф}}$ у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

"ЛППЛUV" — "ТТФН"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	707,0000	113,0000	77,0000	1,72991	0,083647	32	8
2	608,0000	212,0000	80,0000	-1,61353	0,106630	32	8
3	655,0000	165,0000	127,0000	-0,01713	0,986334	32	8
4	647,5000	172,5000	119,5000	-0,27489	0,783398	32	8
5	651,5000	168,5000	123,5000	-0,14251	0,886674	32	8
6	681,5000	138,5000	102,5000	0,97420	0,329958	32	8
7	634,5000	185,5000	106,5000	-0,80258	0,422217	32	8
8	652,0000	168,0000	124,0000	-0,12569	0,899975	32	8
12	660,5000	159,5000	123,5000	0,13653	0,891402	32	8
16	686,5000	133,5000	97,5000	1,02782	0,304035	32	8
20	607,0000	213,0000	79,0000	-1,68052	0,092856	32	8
24	724,0000	96,0000	60,0000	2,35270	0,018638	32	8
26	666,5000	153,5000	117,5000	0,34338	0,731309	32	8

Продовження табл. Д.10

"ЛІПІJUV" — "CORPALIEN"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	766,5000	136,5000	81,5000	2,33428	0,019582	32	10
2	662,5000	240,5000	134,5000	-0,74621	0,455539	32	10
3	635,5000	267,5000	107,5000	-1,58248	0,113541	32	10
4	648,0000	255,0000	120,0000	-1,20550	0,228010	32	10
5	748,0000	155,0000	100,0000	1,89227	0,058456	32	10
6	673,0000	230,0000	145,0000	-0,55437	0,579328	32	10
7	688,0000	215,0000	160,0000	0,02155	0,982809	32	10
8	713,0000	190,0000	135,0000	0,84831	0,396263	32	10
12	634,0000	269,0000	106,0000	-1,61436	0,106449	32	10
16	681,0000	222,0000	153,0000	-0,19358	0,846509	32	10
20	743,0000	160,0000	105,0000	1,64698	0,099563	32	10
24	672,5000	230,5000	144,5000	-0,45810	0,646878	32	10
"ЛІПІJUV" — "NG+CKKM"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	836,0000	340,0000	204,0000	1,14044	0,254106	32	16
2	603,5000	572,5000	75,5000	-3,95887	0,000075	32	16
3	891,5000	284,5000	148,5000	2,36021	0,018265	32	16
4	736,0000	440,0000	208,0000	-1,05233	0,292651	32	16
5	842,0000	334,0000	198,0000	1,29881	0,194010	32	16
6	777,0000	399,0000	249,0000	-0,15727	0,875031	32	16
7	751,5000	424,5000	223,5000	-0,79333	0,427585	32	16
8	800,5000	375,5000	239,5000	0,37323	0,708976	32	16
12	817,5000	358,5000	222,5000	0,73291	0,463615	32	16
16	784,5000	391,5000	255,5000	0,00000	1,000000	32	16
20	761,0000	415,0000	233,0000	-0,50323	0,614803	32	16
24	747,0000	429,0000	219,0000	-0,82022	0,412089	32	16
"ЛІПІJUV" — "NG+HCK"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	825,0000	553,0000	297,0000	-0,42577	0,670276	32	20
2	764,5000	613,5000	236,5000	-1,56771	0,116950	32	20
3	877,5000	500,5000	290,5000	0,55208	0,580891	32	20
4	907,0000	471,0000	261,0000	1,11783	0,263643	32	20
5	922,5000	455,5000	245,5000	1,45037	0,146957	32	20
6	850,0000	528,0000	318,0000	0,02986	0,976178	32	20
7	871,5000	506,5000	296,5000	0,47631	0,633853	32	20
8	795,5000	582,5000	267,5000	-1,01835	0,308512	32	20
12	847,5000	530,5000	319,5000	0,00000	1,000000	32	20
16	878,5000	499,5000	289,5000	0,57054	0,568315	32	20
20	918,5000	459,5000	249,5000	1,34918	0,177280	32	20
24	875,0000	503,0000	293,0000	0,53178	0,594876	32	20
"ЛІПІJUV" — "NG+CKHF"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	722,5000	267,5000	189,5000	0,05344	0,957381	32	12
2	640,0000	350,0000	112,0000	-2,10400	0,035379	32	12
3	835,5000	154,5000	76,5000	3,07415	0,002111	32	12
4	705,5000	284,5000	177,5000	-0,37546	0,707320	32	12
5	695,5000	294,5000	167,5000	-0,65291	0,513817	32	12
6	789,5000	200,5000	122,5000	1,99220	0,046350	32	12
7	697,0000	293,0000	169,0000	-0,68846	0,491161	32	12
8	724,0000	266,0000	188,0000	0,09962	0,920647	32	12
12	724,0000	266,0000	188,0000	0,09328	0,925680	32	12
16	787,5000	202,5000	124,5000	1,78553	0,074176	32	12
20	695,0000	295,0000	167,0000	-0,66237	0,507736	32	12
24	755,0000	235,0000	157,0000	0,96093	0,336587	32	12

Продовження табл. Д.10

"NG" — "ТТЦ"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	487,0000	998,000	277,0000	-1,13579	0,256044	20	34
2	760,0000	725,000	130,0000	3,76675	0,000165	20	34
3	391,5000	1093,500	181,5000	-2,88455	0,003920	20	34
4	404,5000	1080,500	194,5000	-2,66533	0,007692	20	34
5	507,0000	978,000	297,0000	-0,78851	0,430397	20	34
6	659,0000	826,000	231,0000	1,97488	0,048283	20	34
7	528,5000	956,500	318,5000	-0,38818	0,697885	20	34
8	514,5000	970,500	304,5000	-0,64214	0,520780	20	34
12	481,0000	1004,000	271,0000	-1,24476	0,213223	20	34
16	541,5000	943,500	331,5000	-0,14877	0,881733	20	34
20	567,0000	918,000	323,0000	0,30276	0,762076	20	34
24	582,0000	903,000	308,0000	0,59613	0,551086	20	34
"NG" — "ТТФМ"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	319,0000	311,0000	109,0000	-1,36882	0,171056	20	15
2	470,0000	160,0000	40,0000	3,65615	0,000256	20	15
3	290,0000	340,0000	80,0000	-2,35747	0,018401	20	15
4	298,5000	331,5000	88,5000	-2,05283	0,040090	20	15
5	374,0000	256,0000	136,0000	0,45549	0,648759	20	15
6	365,0000	265,0000	145,0000	0,15099	0,879986	20	15
7	378,5000	251,5000	131,5000	0,61609	0,537838	20	15
8	365,0000	265,0000	145,0000	0,15263	0,878690	20	15
12	330,0000	300,0000	120,0000	-0,99383	0,320307	20	15
16	338,0000	292,0000	128,0000	-0,73889	0,459976	20	15
20	366,0000	264,0000	144,0000	0,18913	0,849991	20	15
24	388,0000	242,0000	122,0000	1,01864	0,308374	20	15
26	355,0000	275,0000	145,0000	-0,16173	0,871520	20	15
"NG" — "ТТФН"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	299,5000	106,5000	70,50000	0,46940	0,638784	20	8
2	325,0000	81,0000	45,00000	1,76052	0,078320	20	8
3	253,0000	153,0000	43,00000	-1,86361	0,062378	20	8
4	261,5000	144,5000	51,50000	-1,44914	0,147300	20	8
5	264,5000	141,5000	54,50000	-1,29058	0,196849	20	8
6	323,5000	82,5000	46,50000	1,69689	0,089719	20	8
7	277,0000	129,0000	67,00000	-0,64721	0,517495	20	8
8	281,0000	125,0000	71,00000	-0,43855	0,660987	20	8
12	298,0000	108,0000	72,00000	0,38299	0,701730	20	8
16	304,5000	101,5000	65,50000	0,72488	0,468528	20	8
20	252,5000	153,5000	42,50000	-1,90899	0,056264	20	8
24	336,0000	70,0000	34,00000	2,42239	0,015419	20	8
26	275,0000	131,0000	65,00000	-0,77013	0,441226	20	8
"NG" — "CORPALIEN"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	331,5000	133,5000	78,50000	0,96477	0,334659	20	10
2	371,5000	93,5000	38,50000	2,71153	0,006698	20	10
3	244,0000	221,0000	34,00000	-2,92555	0,003439	20	10
4	259,0000	206,0000	49,00000	-2,29105	0,021961	20	10
5	305,0000	160,0000	95,00000	-0,20696	0,836039	20	10
6	335,0000	130,0000	75,00000	1,10940	0,267257	20	10
7	305,0000	160,0000	95,00000	-0,20754	0,835585	20	10
8	290,0000	175,0000	80,00000	-0,90783	0,363968	20	10
12	279,5000	185,5000	69,50000	-1,34026	0,180163	20	10
16	294,5000	170,5000	84,50000	-0,66875	0,503657	20	10
20	350,0000	115,0000	60,00000	1,77922	0,075205	20	10
24	304,5000	160,5000	94,50000	-0,23579	0,813594	20	10

Продовження табл. Д.10

"NG" — "NG+CKKM"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	344,0000	322,0000	134,0000	-0,82487	0,409448	20	16
2	421,0000	245,0000	109,0000	1,61468	0,106381	20	16
3	358,0000	308,0000	148,0000	-0,36748	0,713258	20	16
4	317,0000	349,0000	107,0000	-1,68985	0,091057	20	16
5	364,0000	302,0000	154,0000	-0,17661	0,859811	20	16
6	412,5000	253,5000	117,5000	1,35590	0,175131	20	16
7	351,5000	314,5000	141,5000	-0,58149	0,560913	20	16
8	352,5000	313,5000	142,5000	-0,55101	0,581627	20	16
12	389,0000	277,0000	141,0000	0,59780	0,549976	20	16
16	359,0000	307,0000	149,0000	-0,34742	0,728273	20	16
20	345,5000	320,5000	135,5000	-0,77619	0,437638	20	16
24	354,5000	311,5000	144,5000	-0,50133	0,616141	20	16
"NG" — "NG+HCK"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	324,0000	496,0000	114,0000	-2,33123	0,019742	20	20
2	511,0000	309,0000	99,0000	2,72570	0,006417	20	20
3	344,0000	476,0000	134,0000	-1,78099	0,074914	20	20
4	413,0000	407,0000	197,0000	0,06848	0,945402	20	20
5	392,0000	428,0000	182,0000	-0,48195	0,629840	20	20
6	444,5000	375,5000	165,5000	0,93153	0,351579	20	20
7	410,5000	409,5000	199,5000	0,00000	1,000000	20	20
8	363,5000	456,5000	153,5000	-1,25861	0,208171	20	20
12	422,5000	397,5000	187,5000	0,32595	0,744463	20	20
16	414,5000	405,5000	195,5000	0,10994	0,912460	20	20
20	465,0000	355,0000	145,0000	1,50652	0,131936	20	20
24	440,5000	379,5000	169,5000	0,91994	0,357604	20	20
"NG" — "NG+CKHT"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	288,5000	239,5000	78,5000	-1,61650	0,105988	20	12
2	389,0000	139,0000	61,0000	2,28550	0,022284	20	12
3	312,0000	216,0000	102,0000	-0,68713	0,492000	20	12
4	291,0000	237,0000	81,0000	-1,52439	0,127411	20	12
5	285,0000	243,0000	75,0000	-1,74989	0,080138	20	12
6	382,5000	145,5000	67,5000	2,04214	0,041138	20	12
7	311,5000	216,5000	101,5000	-0,71075	0,477239	20	12
8	309,5000	218,5000	99,5000	-0,79560	0,426266	20	12
12	335,5000	192,5000	114,5000	0,19594	0,844657	20	12
16	370,0000	158,0000	80,0000	1,57493	0,115274	20	12
20	310,5000	217,5000	100,5000	-0,76842	0,442236	20	12
24	361,5000	166,5000	88,5000	1,35907	0,174125	20	12
"ТТЦ" — "ТФМ"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	837,0000	388,0000	242,0000	-0,274725	0,783527	34	15
2	921,5000	303,5000	183,5000	1,548764	0,121439	34	15
3	843,0000	382,0000	248,0000	-0,148422	0,882010	34	15
4	807,0000	418,0000	212,0000	-0,952216	0,340988	34	15
5	914,5000	310,5000	190,5000	1,451409	0,146667	34	15
6	823,0000	402,0000	228,0000	-0,586689	0,557413	34	15
7	915,0000	310,0000	190,0000	1,497032	0,134386	34	15
8	892,0000	333,0000	213,0000	0,929028	0,352875	34	15
12	862,0000	363,0000	243,0000	0,255212	0,798560	34	15
16	816,0000	409,0000	221,0000	-0,758813	0,447965	34	15
20	847,5000	377,5000	252,5000	-0,044853	0,964225	34	15
24	867,5000	357,5000	237,5000	0,385209	0,700083	34	15

Продовження табл. Д.10

"ТТЦ" — "ТФН"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	773,5000	129,5000	93,5000	1,36446	0,172425	34	8
2	689,0000	214,0000	94,0000	-1,33865	0,180685	34	8
3	724,0000	179,0000	129,0000	-0,21385	0,830666	34	8
4	775,5000	127,5000	91,5000	1,46716	0,142335	34	8
5	677,0000	226,0000	82,0000	-1,84470	0,065082	34	8
6	746,0000	157,0000	121,0000	0,47978	0,631384	34	8
7	710,0000	193,0000	115,0000	-0,68150	0,495556	34	8
8	722,0000	181,0000	127,0000	-0,28034	0,779215	34	8
12	761,5000	141,5000	105,5000	0,97694	0,328601	34	8
16	764,0000	139,0000	103,0000	1,07556	0,282127	34	8
20	663,0000	240,0000	68,0000	-2,20282	0,027608	34	8
24	797,5000	105,5000	69,5000	2,16170	0,030642	34	8
"ТТЦ" — "CORPALIEN"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	833,0000	157,0000	102,0000	1,91878	0,055013	34	10
2	763,0000	227,0000	168,0000	-0,04256	0,966055	34	10
3	691,0000	299,0000	96,0000	-2,16874	0,030103	34	10
4	775,0000	215,0000	160,0000	0,29143	0,770719	34	10
5	775,0000	215,0000	160,0000	0,30960	0,756866	34	10
6	730,0000	260,0000	135,0000	-1,02985	0,303081	34	10
7	780,0000	210,0000	155,0000	0,45209	0,651208	34	10
8	770,0000	220,0000	165,0000	0,13457	0,892951	34	10
12	749,0000	241,0000	154,0000	-0,44821	0,654004	34	10
16	732,5000	257,5000	137,5000	-0,92181	0,356631	34	10
20	825,0000	165,0000	110,0000	1,71379	0,086568	34	10
24	743,5000	246,5000	148,5000	-0,60480	0,545313	34	10
"ТТЦ" — "NG+CKM"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	860,5000	414,5000	265,5000	-0,12644	0,899386	34	16
2	694,0000	581,0000	99,0000	-3,61453	0,000301	34	16
3	990,0000	285,0000	149,0000	2,59088	0,009573	34	16
4	858,0000	417,0000	263,0000	-0,18224	0,855394	34	16
5	883,5000	391,5000	255,5000	0,34937	0,726808	34	16
6	842,5000	432,5000	247,5000	-0,51353	0,607583	34	16
7	850,0000	425,0000	255,0000	-0,35776	0,720520	34	16
8	868,0000	407,0000	271,0000	0,01073	0,991435	34	16
12	943,0000	332,0000	196,0000	1,61695	0,105890	34	16
16	846,5000	428,5000	251,5000	-0,43653	0,662450	34	16
20	810,0000	465,0000	215,0000	-1,19679	0,231388	34	16
24	823,5000	451,5000	228,5000	-0,91501	0,360185	34	16
"ТТЦ" — "NG+HCK"							
			U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	851,500	633,5000	256,5000	-1,49831	0,134053	34	20
2	883,500	601,5000	288,5000	-0,91896	0,358116	34	20
3	970,500	514,5000	304,5000	0,64010	0,522108	34	20
4	1072,000	413,0000	203,0000	2,53829	0,011140	34	20
5	921,500	563,5000	326,5000	-0,24990	0,802667	34	20
6	907,000	578,0000	312,0000	-0,50357	0,614567	34	20
7	955,000	530,0000	320,0000	0,36152	0,717714	34	20
8	873,000	612,0000	278,0000	-1,12472	0,260707	34	20
12	1000,500	484,5000	274,5000	1,17873	0,238507	34	20
16	966,000	519,0000	309,0000	0,56054	0,575114	34	20
20	1015,500	469,5000	259,5000	1,46726	0,142306	34	20
24	953,000	532,0000	322,0000	0,33110	0,740568	34	20

Продовження табл. Д.10

"ТТЦ" — "NG+СКНГ"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	771,0000	310,0000	176,0000	-0,69638	0,486193	34	12
2	737,5000	343,5000	142,5000	-1,53555	0,124650	34	12
3	941,5000	139,5000	61,5000	3,62249	0,000292	34	12
4	846,5000	234,5000	156,5000	1,22512	0,220530	34	12
5	732,5000	348,5000	137,5000	-1,74234	0,081450	34	12
6	855,5000	225,5000	147,5000	1,43639	0,150891	34	12
7	776,5000	304,5000	181,5000	-0,57508	0,565236	34	12
8	786,5000	294,5000	191,5000	-0,31166	0,755297	34	12
12	840,5000	240,5000	162,5000	1,04650	0,295330	34	12
16	874,0000	207,0000	129,0000	1,93722	0,052719	34	12
20	755,0000	326,0000	160,0000	-1,13196	0,257652	34	12
24	831,0000	250,0000	172,0000	0,82516	0,409279	34	12
"ТФМ" — "ТФН"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	203,0000	73,0000	37,00000	1,46546	0,142796	15	8
2	149,5000	126,5000	29,50000	-1,94662	0,051582	15	8
3	175,0000	101,0000	55,00000	-0,30028	0,763966	15	8
4	196,0000	80,0000	44,00000	1,00878	0,313082	15	8
5	153,0000	123,0000	33,00000	-1,75491	0,079275	15	8
6	190,5000	85,5000	49,50000	0,65645	0,511533	15	8
7	160,0000	116,0000	40,00000	-1,30120	0,193191	15	8
8	169,0000	107,0000	49,00000	-0,69336	0,488082	15	8
12	200,0000	76,0000	40,00000	1,27392	0,202694	15	8
16	205,0000	71,0000	35,00000	1,61410	0,106508	15	8
20	151,5000	124,5000	31,50000	-1,85280	0,063911	15	8
24	213,5000	62,5000	26,50000	2,18821	0,028655	15	8
26	171,0000	105,0000	51,00000	-0,57405	0,565934	15	8
"ТФМ" — "CORPALIEN"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	228,5000	96,5000	41,50000	1,86564	0,062092	15	10
2	168,0000	157,0000	48,00000	-1,49638	0,134557	15	10
3	159,0000	166,0000	39,00000	-2,17104	0,029929	15	10
4	208,0000	117,0000	62,00000	0,72532	0,468254	15	10
5	180,0000	145,0000	60,00000	-0,85834	0,390705	15	10
6	195,0000	130,0000	75,00000	0,02994	0,976114	15	10
7	175,0000	150,0000	55,00000	-1,44395	0,148754	15	10
8	180,0000	145,0000	60,00000	-0,93670	0,348912	15	10
12	183,0000	142,0000	63,00000	-0,66716	0,504672	15	10
16	194,0000	131,0000	74,00000	-0,02820	0,977503	15	10
20	220,5000	104,5000	49,50000	1,45617	0,145346	15	10
24	182,5000	142,5000	62,50000	-0,69808	0,485130	15	10
"ТФМ" — "NG+СККМ"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	255,0000	241,0000	105,0000	0,57808	0,563211	15	16
2	133,0000	363,0000	13,0000	-4,23030	0,000023	15	16
3	296,5000	199,5000	63,5000	2,24481	0,024781	15	16
4	247,5000	248,5000	112,5000	0,27856	0,780584	15	16
5	222,0000	274,0000	102,0000	-0,70085	0,483397	15	16
6	252,0000	244,0000	108,0000	0,46176	0,644257	15	16
7	200,0000	296,0000	80,0000	-1,64143	0,100710	15	16
8	224,0000	272,0000	104,0000	-0,63394	0,526117	15	16
12	278,5000	217,5000	81,5000	1,55151	0,120780	15	16
16	250,5000	245,5000	109,5000	0,41541	0,677840	15	16
20	214,5000	281,5000	94,5000	-1,01088	0,312072	15	16
24	216,5000	279,5000	96,5000	-0,93958	0,347435	15	16

Продовження табл. Д.10

"ТТФМ" — "NG+НСК"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	251,0000	379,0000	131,0000	-0,62063	0,534841	15	20
2	209,5000	420,5000	89,5000	-2,00775	0,044671	15	20
3	284,0000	346,0000	136,0000	0,45990	0,645590	15	20
4	336,0000	294,0000	84,0000	2,20742	0,027285	15	20
5	234,0000	396,0000	114,0000	-1,21095	0,225914	15	20
6	279,5000	350,5000	140,5000	0,30364	0,761405	15	20
7	253,5000	376,5000	133,5000	-0,55326	0,580087	15	20
8	230,5000	399,5000	110,5000	-1,32136	0,186381	15	20
12	302,0000	328,0000	118,0000	1,05924	0,289492	15	20
16	305,5000	324,5000	114,5000	1,18764	0,234975	15	20
20	303,0000	327,0000	117,0000	1,12127	0,262173	15	20
24	266,5000	363,5000	146,5000	-0,11105	0,911579	15	20
"ТТФМ" — "NG+СКНІ"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	207,0000	171,0000	87,00000	-0,12316	0,901982	15	12
2	159,0000	219,0000	39,00000	-2,47322	0,013391	15	12
3	285,0000	93,0000	15,00000	3,71845	0,000200	15	12
4	233,5000	144,5000	66,50000	1,13359	0,256969	15	12
5	165,5000	212,5000	45,50000	-2,17709	0,029474	15	12
6	233,0000	145,0000	67,00000	1,11224	0,266036	15	12
7	183,0000	195,0000	63,00000	-1,37481	0,169190	15	12
8	190,0000	188,0000	70,00000	-0,99183	0,321280	15	12
12	227,5000	150,5000	72,50000	0,84380	0,398780	15	12
16	255,5000	122,5000	44,50000	2,26199	0,023698	15	12
20	193,5000	184,5000	73,50000	-0,84297	0,399244	15	12
24	218,0000	160,0000	82,00000	0,40237	0,687413	15	12
"ТТФН" — "CORPALIEN"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	82,0000	89,0000	34,00000	0,52270	0,601184	8	10
2	87,0000	84,0000	29,00000	0,97622	0,328955	8	10
3	66,0000	105,0000	30,00000	-0,87489	0,381637	8	10
4	56,0000	115,0000	20,00000	-1,89156	0,058551	8	10
5	101,0000	70,0000	15,00000	2,76644	0,005668	8	10
6	66,0000	105,0000	30,00000	-1,15897	0,246469	8	10
7	86,0000	85,0000	30,00000	0,92899	0,352897	8	10
8	81,0000	90,0000	35,00000	0,45631	0,648170	8	10
12	60,5000	110,5000	24,50000	-1,37230	0,169971	8	10
16	60,5000	110,5000	24,50000	-1,35535	0,175306	8	10
20	103,0000	68,0000	13,00000	2,38556	0,017054	8	10
24	56,5000	114,5000	20,50000	-1,70499	0,088197	8	10
"ТТФН" — "NG+СККМ"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	81,0000	219,0000	45,00000	-1,14796	0,250985	8	16
2	83,0000	217,0000	47,00000	-1,02022	0,307625	8	16
3	126,0000	174,0000	38,00000	1,56770	0,116953	8	16
4	90,0000	210,0000	54,00000	-0,58844	0,556235	8	16
5	118,5000	181,5000	45,50000	1,12577	0,260266	8	16
6	90,5000	209,5000	54,50000	-0,57541	0,565011	8	16
7	107,5000	192,5000	56,50000	0,43553	0,663177	8	16
8	102,0000	198,0000	62,00000	0,09401	0,925105	8	16
12	107,0000	193,0000	57,00000	0,40643	0,684424	8	16
16	78,5000	221,5000	42,50000	-1,32700	0,184509	8	16
20	120,0000	180,0000	44,00000	1,20947	0,226482	8	16
24	69,0000	231,0000	33,00000	-1,88128	0,059935	8	16

Продовження табл. Д.10

"ТТФН" — "NG+НСК"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	71,0000	335,0000	35,00000	-2,27238	0,023064	8	20
2	126,5000	279,5000	69,50000	0,51058	0,609647	8	20
3	123,0000	283,0000	73,00000	0,33220	0,739741	8	20
4	131,5000	274,5000	64,50000	0,77501	0,438336	8	20
5	143,0000	263,0000	53,00000	1,41531	0,156979	8	20
6	100,5000	305,5000	64,50000	-0,77643	0,437493	8	20
7	127,5000	278,5000	68,50000	0,56610	0,571324	8	20
8	107,0000	299,0000	71,00000	-0,44212	0,658406	8	20
12	111,5000	294,5000	75,50000	-0,20443	0,838019	8	20
16	103,0000	303,0000	67,00000	-0,64493	0,518974	8	20
20	159,5000	246,5000	36,50000	2,21949	0,026454	8	20
24	79,0000	327,0000	43,00000	-1,94762	0,051461	8	20
"ТТФН" — "NG+СКНГ"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	62,0000	148,0000	26,00000	-1,67329	0,094271	8	12
2	87,0000	123,0000	45,00000	0,19435	0,845905	8	12
3	111,0000	99,0000	21,00000	2,09888	0,035828	8	12
4	82,5000	127,5000	46,50000	-0,07990	0,936315	8	12
5	81,0000	129,0000	45,00000	-0,19777	0,843223	8	12
6	92,0000	118,0000	40,00000	0,59615	0,551074	8	12
7	85,5000	124,5000	46,50000	0,07804	0,937799	8	12
8	84,5000	125,5000	47,50000	0,00000	1,000000	8	12
12	84,5000	125,5000	47,50000	0,00000	1,000000	8	12
16	89,0000	121,0000	43,00000	0,35280	0,724240	8	12
20	104,5000	105,5000	27,50000	1,59999	0,109603	8	12
24	66,0000	144,0000	30,00000	-1,40112	0,161179	8	12
"CORPALIEN" — "NG+СКМ"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	104,0000	247,0000	49,00000	-1,64710	0,099538	10	16
2	88,0000	263,0000	33,00000	-2,48761	0,012861	10	16
3	186,0000	165,0000	29,00000	2,69072	0,007130	10	16
4	136,0000	215,0000	79,00000	0,02745	0,978102	10	16
5	135,0000	216,0000	80,00000	-0,02870	0,977104	10	16
6	135,0000	216,0000	80,00000	-0,03015	0,975945	10	16
7	120,0000	231,0000	65,00000	-0,85151	0,394484	10	16
8	135,0000	216,0000	80,00000	0,03013	0,975966	10	16
12	173,5000	177,5000	41,50000	2,12345	0,033717	10	16
16	143,0000	208,0000	72,00000	0,40510	0,685406	10	16
20	93,5000	257,5000	38,50000	-2,19299	0,028309	10	16
24	132,5000	218,5000	77,50000	-0,10669	0,915032	10	16
"CORPALIEN" — "NG+НСК"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	97,0000	368,0000	42,00000	-2,55161	0,010723	10	20
2	139,0000	326,0000	84,00000	-0,68947	0,490530	10	20
3	184,0000	281,0000	71,00000	1,27927	0,200802	10	20
4	197,0000	268,0000	58,00000	1,92965	0,053651	10	20
5	140,0000	325,0000	85,00000	-0,73926	0,459747	10	20
6	160,0000	305,0000	95,00000	0,20754	0,835585	10	20
7	160,0000	305,0000	95,00000	0,21208	0,832046	10	20
8	130,0000	335,0000	75,00000	-1,13065	0,258202	10	20
12	181,0000	284,0000	74,00000	1,13661	0,255701	10	20
16	174,0000	291,0000	81,00000	0,82142	0,411409	10	20
20	144,0000	321,0000	89,00000	-0,47591	0,634141	10	20
24	172,0000	293,0000	83,00000	0,77742	0,436911	10	20

Продовження табл. Д.10

"CORP ALIEN" — "NG+CKHI"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	83,5000	169,5000	28,50000	-2,08205	0,037339	10	12
2	101,0000	152,0000	46,00000	-0,90617	0,364848	10	12
3	175,0000	78,0000	0,00000	4,01267	0,000060	10	12
4	134,0000	119,0000	41,00000	1,31413	0,188802	10	12
5	90,0000	163,0000	35,00000	-1,81957	0,068825	10	12
6	140,0000	113,0000	35,00000	1,81827	0,069024	10	12
7	105,0000	148,0000	50,00000	-0,72723	0,467086	10	12
8	110,0000	143,0000	55,00000	-0,36002	0,718833	10	12
12	133,5000	119,5000	41,50000	1,22963	0,218835	10	12
16	146,5000	106,5000	28,50000	2,06577	0,038851	10	12
20	83,0000	170,0000	28,00000	-2,22666	0,025970	10	12
24	130,0000	123,0000	45,00000	1,00464	0,315070	10	12
"NG+CKM" — "NG+HCK"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	241,5000	424,5000	105,5000	-1,72749	0,084081	16	20
2	369,0000	297,0000	87,0000	2,32521	0,020061	16	20
3	256,5000	409,5000	120,5000	-1,24633	0,212643	16	20
4	348,0000	318,0000	108,0000	1,65767	0,097386	16	20
5	286,0000	380,0000	150,0000	-0,31077	0,755975	16	20
6	287,0000	379,0000	151,0000	-0,27534	0,783055	16	20
7	314,0000	352,0000	142,0000	0,56578	0,571541	16	20
8	276,0000	390,0000	140,0000	-0,63158	0,527663	16	20
12	283,0000	383,0000	147,0000	-0,40314	0,686844	16	20
16	320,5000	345,5000	135,5000	0,78351	0,433329	16	20
20	353,0000	313,0000	103,0000	1,82679	0,067732	16	20
24	327,5000	338,5000	128,5000	1,03520	0,300578	16	20
"NG+CKKM" — "NG+CKHI"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	205,5000	200,5000	69,50000	-1,22165	0,221841	16	12
2	267,0000	139,0000	61,00000	1,62240	0,104718	16	12
3	224,5000	181,5000	88,50000	-0,32904	0,742122	16	12
4	246,5000	159,5000	81,50000	0,65763	0,510778	16	12
5	204,5000	201,5000	68,50000	-1,26775	0,204888	16	12
6	253,5000	152,5000	74,50000	0,99712	0,318709	16	12
7	228,5000	177,5000	92,50000	-0,14222	0,886905	16	12
8	227,5000	178,5000	91,50000	-0,19325	0,846766	16	12
12	223,5000	182,5000	87,50000	-0,38144	0,702877	16	12
16	275,0000	131,0000	53,00000	2,05203	0,040167	16	12
20	240,0000	166,0000	88,00000	0,35817	0,720217	16	12
24	255,5000	150,5000	72,50000	1,10222	0,270366	16	12
28	215,0000	191,0000	79,00000	-0,78278	0,433760	16	12
"NG+HCK" — "NG+CKHI"							
	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	340,5000	187,5000	109,5000	0,39123	0,695630	20	12
2	314,5000	213,5000	104,5000	-0,58695	0,557239	20	12
3	358,5000	169,5000	91,5000	1,10136	0,270739	20	12
4	302,5000	225,5000	92,5000	-1,06885	0,285137	20	12
5	292,0000	236,0000	82,0000	-1,50564	0,132159	20	12
6	366,5000	161,5000	83,5000	1,42622	0,153806	20	12
7	314,0000	214,0000	104,0000	-0,61389	0,539287	20	12
8	347,5000	180,5000	102,5000	0,67704	0,498383	20	12
12	331,5000	196,5000	118,5000	0,03913	0,968787	20	12
16	361,0000	167,0000	89,0000	1,20399	0,228595	20	12
20	280,5000	247,5000	70,5000	-1,98487	0,047160	20	12
24	344,0000	184,0000	106,0000	0,59206	0,553811	20	12
28	362,5000	165,5000	87,5000	1,29624	0,194893	20	12

Таблиця Д.11 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пс}$ у групі "ЛПП $_{juv}^{\sigma}$ " впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
М	0,9	1,5	1,4	1,5	1,5	1,6	1,7	1,6	1,6	1,7	1,6	1,6	1,5
σ	0,8	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4
m	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3

Таблиця Д.12 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{пс}$ у групі "ЛПП $_{juv}^{\sigma}$ " впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
М	0,9	0,6	-0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
σ	0,8	0,7	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
m	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблиця Д.13 — Достовірність різниці значень $V_{пс}$ у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; Mann-Whitney U-test)

"ЛПП" — "ЛПП $_{juv}$ "							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	234,0000	894,0000	114,0000	-3,07707	0,002091	15	32
2	481,5000	646,5000	118,5000	2,99679	0,002729	15	32
3	429,0000	699,0000	171,0000	1,63104	0,102883	15	32
4	367,0000	761,0000	233,0000	0,17277	0,862834	15	32
5	283,5000	844,5000	163,5000	-2,02626	0,042739	15	32
6	364,5000	763,5000	235,5000	0,11931	0,905028	15	32
7	373,5000	754,5000	226,5000	0,32340	0,746390	15	32
8	377,0000	751,0000	223,0000	0,44633	0,655357	15	32
12	322,5000	805,5000	202,5000	-0,90731	0,364246	15	32
16	358,5000	769,5000	238,5000	-0,02434	0,980582	15	32
20	400,0000	728,0000	200,0000	1,00208	0,316306	15	32
24	315,5000	812,5000	195,5000	-1,19037	0,233903	15	32
26	347,5000	780,5000	227,5000	-0,32458	0,745499	15	32

Продовження табл. Д.13

"ЛПП" — "NG"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	200,5000	429,5000	80,5000	-2,52675	0,011513	15	20
2	348,0000	282,0000	72,0000	2,68470	0,007260	15	20
3	221,5000	408,5000	101,5000	-1,63891	0,101233	15	20
4	306,5000	323,5000	113,5000	1,25808	0,208365	15	20
5	232,5000	397,5000	112,5000	-1,28798	0,197755	15	20
6	282,5000	347,5000	137,5000	0,43803	0,661364	15	20
7	259,5000	370,5000	139,5000	-0,34866	0,727343	15	20
8	278,5000	351,5000	141,5000	0,28468	0,775889	15	20
12/4	272,5000	357,5000	147,5000	0,06852	0,945372	15	20
16/4	248,5000	381,5000	128,5000	-0,73281	0,463676	15	20
20/4	281,0000	349,0000	139,0000	0,40445	0,685884	15	20
24/4	282,0000	348,0000	138,0000	0,46631	0,640992	15	20
26/2	253,0000	377,0000	133,0000	-0,69019	0,490073	15	20
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
"ЛПП" — "ТТЦ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	386,0000	839,0000	244,0000	0,32370	0,746167	15	34
2	499,0000	726,0000	131,0000	3,03268	0,002424	15	34
3	268,5000	956,5000	148,5000	-2,37941	0,017341	15	34
4	449,0000	776,0000	181,0000	1,75347	0,079523	15	34
5	289,5000	935,5000	169,5000	-1,91409	0,055609	15	34
6	444,5000	780,5000	185,5000	1,69067	0,090900	15	34
7	337,0000	888,0000	217,0000	-0,84065	0,400545	15	34
8	362,0000	863,0000	242,0000	-0,28520	0,775490	15	34
12/4	396,5000	828,5000	233,5000	0,46608	0,641161	15	34
16/4	411,0000	814,0000	219,0000	0,81800	0,413359	15	34
20/4	393,0000	832,0000	237,0000	0,39484	0,692962	15	34
24/4	296,0000	929,0000	176,0000	-1,76115	0,078214	15	34
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	15	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
"ЛПП" — "ТТФМ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	148,5000	316,5000	28,5000	-3,70120	0,000215	15	15
2	323,5000	141,5000	21,5000	3,88845	0,000101	15	15
3	176,5000	288,5000	56,5000	-2,40481	0,016182	15	15
4	281,5000	183,5000	63,5000	2,11307	0,034595	15	15
5	187,5000	277,5000	67,5000	-1,93999	0,052382	15	15
6	264,0000	201,0000	81,0000	1,48966	0,136314	15	15
7	228,0000	237,0000	108,0000	-0,17650	0,859903	15	15
8	243,0000	222,0000	102,0000	0,42956	0,667516	15	15
12/4	212,0000	253,0000	92,0000	-0,83885	0,401554	15	15
16/4	226,5000	238,5000	106,5000	-0,23711	0,812573	15	15
20/4	245,5000	219,5000	99,5000	0,56947	0,569037	15	15
24/4	212,0000	253,0000	92,0000	-0,96107	0,336517	15	15
26/2	225,5000	239,5000	105,5000	-0,28495	0,775683	15	15
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0

Продовження табл. Д.13

"ЛПШ" — "ТТФН"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	148,5000	127,5000	28,50000	-2,28737	0,022175	15	8
2	204,0000	72,0000	36,00000	1,57562	0,115115	15	8
3	200,0000	76,0000	40,00000	1,33142	0,183052	15	8
4	205,0000	71,0000	35,00000	1,68119	0,092726	15	8
5	147,0000	129,0000	27,00000	-2,24525	0,024753	15	8
6	203,5000	72,5000	36,50000	1,93055	0,053540	15	8
7	189,5000	86,5000	50,50000	0,60683	0,543961	15	8
8	161,0000	115,0000	41,00000	-1,26912	0,204400	15	8
12/4	183,5000	92,5000	56,50000	0,19729	0,843601	15	8
16/4	185,5000	90,5000	54,50000	0,33112	0,740557	15	8
20/4	203,0000	73,0000	37,00000	1,52078	0,128316	15	8
24/4	147,5000	128,5000	27,50000	-2,19646	0,028060	15	8
26/2	188,5000	87,5000	51,50000	0,54927	0,582822	15	8
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
"ЛПП" — "CORPALIEN"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	120,0000	205,0000	0,00000	-4,38046	0,000012	15	10
2	266,5000	58,5000	3,50000	4,09237	0,000043	15	10
3	183,5000	141,5000	63,50000	-0,62678	0,530802	15	10
4	219,5000	105,5000	50,50000	1,55203	0,120657	15	10
5	143,0000	182,0000	23,00000	-2,95130	0,003165	15	10
6	231,0000	94,0000	39,00000	2,25482	0,024145	15	10
7	216,5000	108,5000	53,50000	1,22972	0,218802	15	10
8	197,0000	128,0000	73,00000	0,09176	0,926892	15	10
12/4	191,0000	134,0000	71,00000	-0,19615	0,844489	15	10
16/4	199,5000	125,5000	70,50000	0,22895	0,818911	15	10
20/4	193,0000	132,0000	73,00000	-0,08726	0,930465	15	10
24/4	181,0000	144,0000	61,00000	-0,94722	0,343526	15	10
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	15	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
"ЛПП" — "NG+CKKM"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	190,5000	305,5000	70,5000	-2,18431	0,028940	15	16
2	310,0000	186,0000	50,0000	2,98014	0,002881	15	16
3	234,5000	261,5000	114,5000	-0,20454	0,837930	15	16
4	267,5000	228,5000	92,5000	1,12424	0,260910	15	16
5	195,5000	300,5000	75,5000	-1,79610	0,072480	15	16
6	252,0000	244,0000	108,0000	0,54945	0,582697	15	16
7	226,5000	269,5000	106,5000	-0,53777	0,590739	15	16
8	271,0000	225,0000	89,0000	1,25450	0,209661	15	16
12/4	201,0000	295,0000	81,0000	-1,53223	0,125467	15	16
16/4	308,5000	187,5000	51,5000	2,75543	0,005862	15	16
20/4	167,5000	328,5000	47,5000	-2,98798	0,002809	15	16
24/4	285,0000	211,0000	75,0000	1,85562	0,063508	15	16
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	15	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	16

Продовження табл. Д.13

"ЛПШ" — "NG+НСК"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	169,5000	460,5000	49,5000	-3,57164	0,000355	15	20
2	358,0000	272,0000	62,0000	3,04056	0,002362	15	20
3	253,5000	376,5000	133,5000	-0,56297	0,573455	15	20
4	300,0000	330,0000	120,0000	1,16372	0,244537	15	20
5	199,0000	431,0000	79,0000	-2,46677	0,013634	15	20
6	340,5000	289,5000	79,5000	2,64108	0,008265	15	20
7	202,0000	428,0000	82,0000	-2,36803	0,017884	15	20
8	322,5000	307,5000	97,5000	1,78046	0,075001	15	20
12/4	245,0000	385,0000	125,0000	-0,83887	0,401542	15	20
16/4	294,0000	336,0000	126,0000	0,80027	0,423556	15	20
20/4	253,5000	376,5000	133,5000	-0,55156	0,581253	15	20
24/4	250,0000	380,0000	130,0000	-0,67449	0,500003	15	20
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	15	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	20
"ЛПШ" — "NG+СКНГ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	194,5000	183,5000	74,50000	-0,88852	0,374260	15	12
2	261,5000	116,5000	38,50000	2,72357	0,006458	15	12
3	165,5000	212,5000	45,50000	-2,21857	0,026517	15	12
4	265,0000	113,0000	35,00000	2,93473	0,003339	15	12
5	173,0000	205,0000	53,00000	-1,90515	0,056761	15	12
6	215,5000	162,5000	84,50000	0,31745	0,750902	15	12
7	198,5000	179,5000	78,50000	-0,57821	0,563124	15	12
8	220,5000	157,5000	79,50000	0,51238	0,608382	15	12
12/4	208,0000	170,0000	88,00000	-0,07424	0,940818	15	12
16/4	212,5000	165,5000	87,50000	0,10057	0,919895	15	12
20/4	215,5000	162,5000	84,50000	0,29143	0,770724	15	12
24/4	192,0000	186,0000	72,00000	-1,01845	0,308466	15	12
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	15	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	12
"ЛПШ _{тв} " — "NG"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	937,0000	441,0000	231,0000	1,74335	0,081273	32	20
2	869,0000	509,0000	299,0000	0,40142	0,688112	32	20
3	686,0000	692,0000	158,0000	-3,09951	0,001939	32	20
4	928,0000	450,0000	240,0000	1,59195	0,111397	32	20
5	833,5000	544,5000	305,5000	-0,30601	0,759595	32	20
6	874,5000	503,5000	293,5000	0,54540	0,585480	32	20
7	810,0000	568,0000	282,0000	-0,77075	0,440853	32	20
8	853,5000	524,5000	314,5000	0,10772	0,914217	32	20
12/4	929,5000	448,5000	238,5000	1,67740	0,093465	32	20
16/4	788,5000	589,5000	260,5000	-1,21028	0,226172	32	20
20/4	806,0000	572,0000	278,0000	-0,87410	0,382066	32	20
24/4	936,5000	441,5000	231,5000	1,92229	0,054570	32	20
26/2	831,0000	547,0000	303,0000	-0,39755	0,690962	32	20
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0

Продовження табл. Д.13

"ЛПП _{ЛУВ} " — "ТТЦ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	1319,000	892,000	297,0000	3,61357	0,000302	32	34
2	1006,000	1205,000	478,0000	-0,94620	0,344048	32	34
3	746,000	1465,000	218,0000	-4,31632	0,000016	32	34
4	1213,000	998,000	403,0000	1,99031	0,046558	32	34
5	1031,500	1179,500	503,5000	-0,57753	0,563585	32	34
6	1208,000	1003,000	408,0000	1,98044	0,047655	32	34
7	951,500	1259,500	423,5000	-1,62380	0,104419	32	34
8	1023,000	1188,000	495,0000	-0,68703	0,492065	32	34
12/4	1171,500	1039,500	444,5000	1,35834	0,174356	32	34
16/4	1170,000	1041,000	446,0000	1,36845	0,171171	32	34
20/4	1039,500	1171,500	511,5000	-0,43070	0,666687	32	34
24/4	984,500	1226,500	456,5000	-1,16495	0,244041	32	34
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	32	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
"ЛПП _{ЛУВ} " — "ТТФМ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	736,0000	392,0000	208,0000	-0,76247	0,445778	32	15
2	864,5000	263,5000	143,5000	2,29474	0,021749	32	15
3	610,0000	518,0000	82,0000	-3,74232	0,000182	32	15
4	874,0000	254,0000	134,0000	2,57224	0,010105	32	15
5	722,5000	405,5000	194,5000	-1,24367	0,213623	32	15
6	830,0000	298,0000	178,0000	1,63337	0,102392	32	15
7	736,5000	391,5000	208,5000	-0,78833	0,430504	32	15
8	796,0000	332,0000	212,0000	0,69785	0,485272	32	15
12/4	752,5000	375,5000	224,5000	-0,36780	0,713021	32	15
16/4	752,5000	375,5000	224,5000	-0,37206	0,709848	32	15
20/4	759,5000	368,5000	231,5000	-0,19998	0,841495	32	15
24/4	765,5000	362,5000	237,5000	-0,05152	0,958914	32	15
26/2	761,0000	367,0000	233,0000	-0,16505	0,868907	32	15
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
"ЛПП _{ЛУВ} " — "ТТФН"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	667,5000	152,5000	116,5000	0,39493	0,692895	32	8
2	636,0000	184,0000	108,0000	-0,68834	0,491242	32	8
3	658,0000	162,0000	126,0000	0,05316	0,957603	32	8
4	708,0000	112,0000	76,0000	1,88741	0,059107	32	8
5	615,0000	205,0000	87,0000	-1,87372	0,060971	32	8
6	702,0000	118,0000	82,0000	1,90317	0,057020	32	8
7	672,0000	148,0000	112,0000	0,57598	0,564629	32	8
8	607,0000	213,0000	79,0000	-1,92904	0,053727	32	8
12/4	692,5000	127,5000	91,5000	1,35310	0,176025	32	8
16/4	663,0000	157,0000	121,0000	0,23539	0,813904	32	8
20/4	698,0000	122,0000	86,0000	1,48957	0,136339	32	8
24/4	602,0000	218,0000	74,0000	-1,94060	0,052308	32	8
26/2	678,5000	141,5000	105,5000	0,84176	0,399923	32	8
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0

Продовження табл. Д.13

"ЛПП _{JUV} " — "CORP _{ALIEN} "							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	554,0000	349,0000	26,0000	-4,06201	0,000049	32	10
2	815,5000	87,5000	32,5000	3,92846	0,000086	32	10
3	627,5000	275,5000	99,5000	-1,81227	0,069946	32	10
4	732,0000	171,0000	116,0000	1,47285	0,140792	32	10
5	566,0000	337,0000	38,0000	-4,05466	0,000050	32	10
6	761,5000	141,5000	86,5000	2,48495	0,012957	32	10
7	732,0000	171,0000	116,0000	1,43274	0,151932	32	10
8	683,5000	219,5000	155,5000	-0,14439	0,885195	32	10
12/4	725,5000	177,5000	122,5000	1,18295	0,236832	32	10
16/4	686,0000	217,0000	158,0000	-0,04746	0,962149	32	10
20/4	664,0000	239,0000	136,0000	-0,73651	0,461421	32	10
24/4	684,0000	219,0000	156,0000	-0,12082	0,903830	32	10
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	32	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
"ЛПП _{JUV} " — "NG+CKKM"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	851,5000	324,5000	188,5000	1,55993	0,118778	32	16
2	780,0000	396,0000	252,0000	-0,08288	0,933945	32	16
3	720,0000	456,0000	192,0000	-1,43099	0,152435	32	16
4	841,0000	335,0000	199,0000	1,32375	0,185587	32	16
5	751,0000	425,0000	223,0000	-0,81912	0,412718	32	16
6	805,0000	371,0000	235,0000	0,53564	0,592207	32	16
7	732,0000	444,0000	204,0000	-1,22107	0,222062	32	16
8	862,5000	313,5000	177,5000	1,89224	0,058460	32	16
12/4	723,0000	453,0000	195,0000	-1,39325	0,163546	32	16
16/4	951,5000	224,5000	88,5000	3,80405	0,000142	32	16
20/4	604,0000	572,0000	76,0000	-4,14192	0,000034	32	16
24/4	925,0000	251,0000	115,0000	3,26727	0,001086	32	16
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	32	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	16
"ЛПП _{JUV} " — "NG+HCK"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	857,0000	521,0000	311,0000	0,16989	0,865095	32	20
2	910,0000	468,0000	258,0000	1,19971	0,230251	32	20
3	726,5000	651,5000	198,5000	-2,38122	0,017256	32	20
4	900,0000	478,0000	268,0000	1,12430	0,260887	32	20
5	752,5000	625,5000	224,5000	-2,11175	0,034708	32	20
6	991,5000	386,5000	176,5000	3,07490	0,002106	32	20
7	684,5000	693,5000	156,5000	-3,34442	0,000825	32	20
8	973,0000	405,0000	195,0000	2,53378	0,011285	32	20
12/4	851,0000	527,0000	317,0000	0,05175	0,958725	32	20
16/4	917,0000	461,0000	251,0000	1,33827	0,180811	32	20
20/4	783,0000	595,0000	255,0000	-1,26871	0,204546	32	20
24/4	859,5000	518,5000	308,5000	0,21757	0,827768	32	20
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	32	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	20

Продовження табл. Д.13

"ЛПД _{juv} " — "NG+СКНГ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	804,5000	185,5000	107,5000	2,34012	0,019278	32	12
2	703,0000	287,0000	175,0000	-0,47609	0,634009	32	12
3	594,5000	395,5000	66,5000	-3,38219	0,000719	32	12
4	829,0000	161,0000	83,0000	3,17277	0,001510	32	12
5	701,0000	289,0000	173,0000	-0,64179	0,521010	32	12
6	729,5000	260,5000	182,5000	0,29457	0,768326	32	12
7	681,0000	309,0000	153,0000	-1,14178	0,253544	32	12
8	738,5000	251,5000	173,5000	0,54196	0,587846	32	12
12/4	748,5000	241,5000	163,5000	0,80686	0,419748	32	12
16/4	722,5000	267,5000	189,5000	0,05707	0,954489	32	12
20/4	693,0000	297,0000	165,0000	-0,79172	0,428525	32	12
24/4	718,5000	271,5000	190,5000	-0,03014	0,975957	32	12
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	32	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	12
"NG" — "ТНЦ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	681,0000	804,000	209,0000	2,75276	0,005910	20	34
2	493,5000	991,500	283,5000	-1,06983	0,284695	20	34
3	521,5000	963,500	311,5000	-0,51180	0,608795	20	34
4	550,0000	935,000	340,0000	0,00933	0,992552	20	34
5	536,0000	949,000	326,0000	-0,25161	0,801340	20	34
6	581,5000	903,500	308,5000	0,58530	0,558344	20	34
7	526,0000	959,000	316,0000	-0,43427	0,664090	20	34
8	515,0000	970,000	305,0000	-0,64628	0,518102	20	34
12/4	560,5000	924,500	329,5000	0,18562	0,852743	20	34
16/4	664,5000	820,500	225,5000	2,20530	0,027434	20	34
20/4	563,0000	922,000	327,0000	0,23505	0,814169	20	34
24/4	431,0000	1054,000	221,0000	-2,19417	0,028224	20	34
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	20	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
"NG" — "ТФМ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	283,5000	346,5000	73,5000	-2,66457	0,007709	20	15
2	404,0000	226,0000	106,0000	1,47500	0,140213	20	15
3	340,0000	290,0000	130,0000	-0,66318	0,507215	20	15
4	384,0000	246,0000	126,0000	0,80138	0,422911	20	15
5	339,0000	291,0000	129,0000	-0,71729	0,473196	20	15
6	379,0000	251,0000	131,0000	0,63937	0,522585	20	15
7	363,0000	267,0000	147,0000	0,08886	0,929191	20	15
8	369,5000	260,5000	140,5000	0,30916	0,757197	20	15
12/4	319,0000	311,0000	109,0000	-1,38773	0,165219	20	15
16/4	376,5000	253,5000	133,5000	0,56900	0,569358	20	15
20/4	372,0000	258,0000	138,0000	0,42675	0,669559	20	15
24/4	320,5000	309,5000	110,5000	-1,47093	0,141311	20	15
26/2	360,0000	270,0000	150,0000	0,01884	0,984970	20	15
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0

Продовження табл. Д.13

"NG" — "ТТФН"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	271,5000	134,5000	61,50000	-0,96794	0,333076	20	8
2	270,0000	136,0000	60,00000	-1,00369	0,315530	20	8
3	333,0000	73,0000	37,00000	2,19399	0,028237	20	8
4	297,0000	109,0000	73,00000	0,33560	0,737173	20	8
5	271,0000	135,0000	61,00000	-1,00993	0,312532	20	8
6	304,0000	102,0000	66,00000	0,72003	0,471508	20	8
7	307,5000	98,5000	62,50000	0,90439	0,365788	20	8
8	259,0000	147,0000	49,00000	-1,62992	0,103119	20	8
12/4	294,0000	112,0000	76,00000	0,18575	0,852638	20	8
16/4	304,5000	101,5000	65,50000	0,74625	0,455519	20	8
20/4	320,0000	86,0000	50,00000	1,60688	0,108082	20	8
24/4	244,0000	162,0000	34,00000	-2,44561	0,014461	20	8
26/2	307,5000	98,5000	62,50000	1,00967	0,312655	20	8
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
"NG" — "CORP ^{ALIEN} "							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	213,0000	252,0000	3,00000	-4,35534	0,000013	20	10
2	393,0000	72,0000	17,00000	3,67560	0,000237	20	10
3	324,5000	140,5000	85,50000	0,62892	0,529399	20	10
4	303,5000	161,5000	93,50000	-0,27249	0,785242	20	10
5	255,0000	210,0000	45,00000	-2,45573	0,014060	20	10
6	333,0000	132,0000	77,00000	1,02429	0,305701	20	10
7	343,0000	122,0000	67,00000	1,51646	0,129405	20	10
8	306,5000	158,5000	96,50000	-0,14195	0,887121	20	10
12/4	307,0000	158,0000	97,00000	-0,11339	0,909720	20	10
16/4	322,0000	143,0000	88,00000	0,53195	0,594758	20	10
20/4	305,5000	159,5000	95,50000	-0,18905	0,850057	20	10
24/4	282,0000	183,0000	72,00000	-1,44340	0,148909	20	10
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	20	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
"NG" — "NG+CKKM"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	365,5000	300,5000	155,5000	-0,13581	0,891969	20	16
2	344,0000	322,0000	134,0000	-0,83321	0,404726	20	16
3	411,0000	255,0000	119,0000	1,30653	0,191374	20	16
4	367,5000	298,5000	157,5000	-0,06473	0,948389	20	16
5	351,0000	315,0000	141,0000	-0,60762	0,543437	20	16
6	365,5000	300,5000	155,5000	-0,13408	0,893341	20	16
7	363,0000	303,0000	153,0000	-0,21578	0,829161	20	16
8	415,0000	251,0000	115,0000	1,48151	0,138473	20	16
12/4	300,5000	365,5000	90,5000	-2,23318	0,025538	20	16
16/4	492,0000	174,0000	38,0000	3,96303	0,000074	20	16
20/4	260,5000	405,5000	50,5000	-3,69444	0,000220	20	16
24/4	427,5000	238,5000	102,5000	1,90993	0,056143	20	16
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	20	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	16

Продовження табл. Д.13

"NG" — "NG+HCK"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	335,0000	485,0000	125,0000	-2,13776	0,032537	20	20
2	423,0000	397,0000	187,0000	0,34694	0,728633	20	20
3	452,5000	367,5000	157,5000	1,16252	0,245024	20	20
4	390,0000	430,0000	180,0000	-0,55610	0,578145	20	20
5	369,0000	451,0000	159,0000	-1,14882	0,250632	20	20
6	472,0000	348,0000	138,0000	1,72748	0,084083	20	20
7	345,5000	474,5000	135,5000	-1,82609	0,067838	20	20
8	472,5000	347,5000	137,5000	1,72374	0,084756	20	20
12/4	364,5000	455,5000	154,5000	-1,27838	0,201118	20	20
16/4	480,5000	339,5000	129,5000	1,93916	0,052483	20	20
20/4	385,0000	435,0000	175,0000	-0,69053	0,489864	20	20
24/4	373,5000	446,5000	163,5000	-1,01254	0,311282	20	20
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	20	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	20
"NG" — "NG+CKH"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	366,5000	161,5000	83,5000	1,50580	0,132120	20	12
2	310,5000	217,5000	100,5000	-0,75939	0,447621	20	12
3	318,0000	210,0000	108,0000	-0,45629	0,648181	20	12
4	345,0000	183,0000	105,0000	0,58116	0,561131	20	12
5	323,0000	205,0000	113,0000	-0,27125	0,786199	20	12
6	327,0000	201,0000	117,0000	-0,10322	0,917786	20	12
7	325,5000	202,5000	115,5000	-0,16692	0,867431	20	12
8	334,5000	193,5000	115,5000	0,16261	0,870824	20	12
12/4	323,5000	204,5000	113,5000	-0,24221	0,808621	20	12
16/4	355,0000	173,0000	95,0000	1,01190	0,311584	20	12
20/4	325,0000	203,0000	115,0000	-0,21375	0,830745	20	12
24/4	294,5000	233,5000	84,5000	-1,57141	0,116089	20	12
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	20	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	12
"ТНЦ" — "ТФМ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	693,0000	532,0000	98,0000	-3,96093	0,000075	34	15
2	992,5000	232,5000	112,5000	3,32278	0,000891	34	15
3	838,0000	387,0000	243,0000	-0,26199	0,793327	34	15
4	899,5000	325,5000	205,5000	1,10880	0,267519	34	15
5	817,5000	407,5000	222,5000	-0,72721	0,467100	34	15
6	860,0000	365,0000	245,0000	0,22093	0,825145	34	15
7	884,5000	340,5000	220,5000	0,76760	0,442724	34	15
8	880,0000	345,0000	225,0000	0,65845	0,510252	34	15
12/4	789,0000	436,0000	194,0000	-1,34178	0,179669	34	15
16/4	791,5000	433,5000	196,5000	-1,35382	0,175795	34	15
20/4	857,5000	367,5000	247,5000	0,15682	0,875385	34	15
24/4	889,0000	336,0000	216,0000	0,85349	0,393386	34	15
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	0	15
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0

Продовження табл. Д.13

"ТНЦ" — "ТФН"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	673,5000	229,5000	78,5000	-2,37016	0,017781	34	8
2	723,0000	180,0000	128,0000	-0,26054	0,794445	34	8
3	818,0000	85,0000	49,0000	2,88303	0,003939	34	8
4	748,5000	154,5000	118,5000	0,56966	0,568906	34	8
5	697,0000	206,0000	102,0000	-1,14041	0,254116	34	8
6	740,0000	163,0000	127,0000	0,29841	0,765388	34	8
7	767,5000	135,5000	99,5000	1,18933	0,234311	34	8
8	699,0000	204,0000	104,0000	-1,05252	0,292560	34	8
12/4	727,5000	175,5000	132,5000	-0,09897	0,921159	34	8
16/4	722,5000	180,5000	127,5000	-0,27211	0,785535	34	8
20/4	775,5000	127,5000	91,5000	1,43158	0,152265	34	8
24/4	699,5000	203,5000	104,5000	-1,00463	0,315075	34	8
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	0	8
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
"ТНЦ" — "CØRPA LIEN"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	602,0000	388,0000	7,0000	-5,29932	0,000000	34	10
2	915,5000	74,5000	19,5000	4,54938	0,000005	34	10
3	814,0000	176,0000	121,0000	1,39116	0,164178	34	10
4	761,5000	228,5000	166,5000	-0,09112	0,927398	34	10
5	668,5000	321,5000	73,5000	-2,77204	0,005571	34	10
6	799,5000	190,5000	135,5000	1,02361	0,306021	34	10
7	832,5000	157,5000	102,5000	1,93639	0,052820	34	10
8	776,0000	214,0000	159,0000	0,31061	0,756097	34	10
12/4	755,0000	235,0000	160,0000	-0,27173	0,785828	34	10
16/4	744,0000	246,0000	149,0000	-0,61055	0,541499	34	10
20/4	749,5000	240,5000	154,5000	-0,42723	0,669209	34	10
24/4	796,0000	194,0000	139,0000	0,87563	0,381232	34	10
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
"ТНЦ" — "NG+CKKM"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	778,500	496,5000	183,5000	-2,27156	0,023113	34	16
2	904,500	370,5000	234,5000	0,87108	0,383709	34	16
3	956,000	319,0000	183,0000	1,88788	0,059043	34	16
4	861,000	414,0000	266,0000	-0,11955	0,904844	34	16
5	845,500	429,5000	250,5000	-0,45220	0,651128	34	16
6	818,500	456,5000	223,5000	-1,08416	0,278294	34	16
7	883,000	392,0000	256,0000	0,33323	0,738959	34	16
8	948,500	326,5000	190,5000	1,73727	0,082341	34	16
12/4	771,000	504,0000	176,0000	-2,01568	0,043834	34	16
16/4	989,500	285,5000	149,5000	2,64376	0,008199	34	16
20/4	721,500	553,5000	126,5000	-3,06974	0,002143	34	16
24/4	1007,000	268,0000	132,0000	2,93560	0,003329	34	16
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	16

Продовження табл. Д.13

"ТНЦ" — "NG+НСК"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	755,000	730,0000	160,0000	-3,70247	0,000214	34	20
2	1037,500	447,5000	237,5000	1,93137	0,053438	34	20
3	1044,500	440,5000	230,5000	2,03601	0,041751	34	20
4	900,000	585,0000	305,0000	-0,68087	0,495951	34	20
5	867,000	618,0000	272,0000	-1,27074	0,203821	34	20
6	1013,000	472,0000	262,0000	1,47939	0,139038	34	20
7	843,500	641,5000	248,5000	-1,69060	0,090915	34	20
8	1059,000	426,0000	216,0000	2,26440	0,023550	34	20
12/4	866,500	618,5000	271,5000	-1,26232	0,206835	34	20
16/4	942,000	543,0000	333,0000	0,12082	0,903837	34	20
20/4	890,000	595,0000	295,0000	-0,80927	0,418359	34	20
24/4	1001,500	483,5000	273,5000	1,19458	0,232252	34	20
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	20
"ТНЦ" — "NG+СКНГ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	763,5000	317,5000	168,5000	-1,17170	0,241317	34	12
2	809,5000	271,5000	193,5000	0,28965	0,772087	34	12
3	797,5000	283,5000	202,5000	-0,02585	0,979373	34	12
4	851,5000	229,5000	151,5000	1,38819	0,165080	34	12
5	791,0000	290,0000	196,0000	-0,20005	0,841441	34	12
6	763,0000	318,0000	168,0000	-0,97554	0,329291	34	12
7	811,0000	270,0000	192,0000	0,30070	0,763642	34	12
8	829,5000	251,5000	173,5000	0,77735	0,436954	34	12
12/4	772,0000	309,0000	177,0000	-0,68089	0,495940	34	12
16/4	763,0000	318,0000	168,0000	-0,95102	0,341596	34	12
20/4	792,0000	289,0000	197,0000	-0,17024	0,864823	34	12
24/4	834,0000	247,0000	169,0000	0,88209	0,377726	34	12
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	12
"ТФМ" — "ТФН"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	194,5000	81,5000	45,50000	0,99103	0,321673	15	8
2	146,0000	130,0000	26,00000	-2,19408	0,028230	15	8
3	222,0000	54,0000	18,00000	2,86701	0,004144	15	8
4	173,5000	102,5000	53,50000	-0,39267	0,694563	15	8
5	172,0000	104,0000	52,00000	-0,53652	0,591603	15	8
6	180,5000	95,5000	59,50000	0,00000	1,000000	15	8
7	191,0000	85,0000	49,00000	0,72416	0,468968	15	8
8	160,0000	116,0000	40,00000	-1,28271	0,199595	15	8
12/4	198,0000	78,0000	42,00000	1,14762	0,251125	15	8
16/4	187,0000	89,0000	53,00000	0,43721	0,661959	15	8
20/4	200,0000	76,0000	40,00000	1,29914	0,193895	15	8
24/4	156,5000	119,5000	36,50000	-1,52631	0,126933	15	8
26/2	189,5000	86,5000	50,50000	0,59339	0,552920	15	8
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	0

Продовження табл. Д.13

"ТТФМ" — "CORP ALIEN"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	134,0000	191,0000	14,00000	-3,49297	0,000478	15	10
2	247,5000	77,5000	22,50000	2,96840	0,002994	15	10
3	223,0000	102,0000	47,00000	1,57111	0,116159	15	10
4	172,5000	152,5000	52,50000	-1,26075	0,207400	15	10
5	169,5000	155,5000	49,50000	-1,44038	0,149761	15	10
6	204,0000	121,0000	66,00000	0,49605	0,619862	15	10
7	222,0000	103,0000	48,00000	1,59080	0,111657	15	10
8	188,5000	136,5000	68,50000	-0,34490	0,730166	15	10
12/4	206,5000	118,5000	63,50000	0,61612	0,537814	15	10
16/4	199,5000	125,5000	70,50000	0,23220	0,816382	15	10
20/4	185,0000	140,0000	65,00000	-0,54475	0,585926	15	10
24/4	195,0000	130,0000	75,00000	0,03140	0,974954	15	10
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	15	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
"ТТФМ" — "NG+СККМ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	294,5000	201,5000	65,5000	2,31304	0,020721	15	16
2	174,0000	322,0000	54,0000	-2,67403	0,007495	15	16
3	286,0000	210,0000	74,0000	1,85753	0,063237	15	16
4	219,0000	277,0000	99,0000	-0,82390	0,409997	15	16
5	244,0000	252,0000	116,0000	0,14363	0,885793	15	16
6	216,5000	279,5000	96,5000	-0,98090	0,326645	15	16
7	229,5000	266,5000	109,5000	-0,41940	0,674924	15	16
8	264,5000	231,5000	95,5000	0,96437	0,334864	15	16
12/4	215,0000	281,0000	95,0000	-0,97416	0,329978	15	16
16/4	325,5000	170,5000	34,5000	3,43230	0,000599	15	16
20/4	158,0000	338,0000	38,0000	-3,34708	0,000817	15	16
24/4	301,5000	194,5000	58,5000	2,47967	0,013151	15	16
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	15	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	16
"ТТФМ" — "NG+НСК"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	297,5000	332,5000	122,5000	0,99049	0,321936	15	20
2	242,5000	387,5000	122,5000	-0,92536	0,354779	15	20
3	329,5000	300,5000	90,5000	2,08624	0,036958	15	20
4	224,0000	406,0000	104,0000	-1,60459	0,108586	15	20
5	265,0000	365,0000	145,0000	-0,16000	0,872877	15	20
6	296,5000	333,5000	123,5000	0,91597	0,359682	15	20
7	208,5000	421,5000	88,5000	-2,17713	0,029472	15	20
8	301,5000	328,5000	118,5000	1,05800	0,290058	15	20
12/4	275,0000	355,0000	145,0000	0,15411	0,877521	15	20
16/4	312,0000	318,0000	108,0000	1,41355	0,157495	15	20
20/4	240,0000	390,0000	120,0000	-1,01594	0,309657	15	20
24/4	278,0000	352,0000	142,0000	0,25576	0,798136	15	20
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	15	0
28/4			0,0000	0,00000	1,000000	0	20

Продовження табл. Д.13

"ТТФМ" — "NG+СКНГ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	270,5000	107,5000	29,50000	3,07431	0,002110	15	12
2	157,5000	220,5000	37,50000	-2,62109	0,008765	15	12
3	215,5000	162,5000	84,50000	0,25636	0,797669	15	12
4	200,0000	178,0000	80,00000	-0,47987	0,631320	15	12
5	219,0000	159,0000	81,00000	0,45762	0,647222	15	12
6	191,5000	186,5000	71,50000	-0,96586	0,334114	15	12
7	203,0000	175,0000	83,00000	-0,35231	0,724604	15	12
8	208,0000	170,0000	88,00000	-0,07489	0,940301	15	12
12/4	224,5000	153,5000	75,50000	0,69380	0,487807	15	12
16/4	219,5000	158,5000	80,50000	0,46200	0,644080	15	12
20/4	203,5000	174,5000	83,50000	-0,33126	0,740452	15	12
24/4	211,0000	167,0000	89,00000	0,02688	0,978552	15	12
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	15	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	12
"ТТФН" — "CØPRA LIEN"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	40,5000	130,5000	4,50000	-3,24857	0,001160	8	10
2	112,0000	59,0000	4,00000	3,20767	0,001338	8	10
3	60,0000	111,0000	24,00000	-1,40353	0,160460	8	10
4	67,5000	103,5000	31,50000	-0,74128	0,458525	8	10
5	62,0000	109,0000	26,00000	-1,24881	0,211736	8	10
6	82,5000	88,5000	33,50000	0,60000	0,548507	8	10
7	79,0000	92,0000	37,00000	0,23443	0,814652	8	10
8	89,5000	81,5000	26,50000	1,24957	0,211459	8	10
12/4	72,0000	99,0000	36,00000	-0,31625	0,751814	8	10
16/4	74,0000	97,0000	38,00000	-0,13915	0,889335	8	10
20/4	60,0000	111,0000	24,00000	-1,38582	0,165803	8	10
24/4	93,0000	78,0000	23,00000	1,52718	0,126718	8	10
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	8	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
"ТТФН" — "NG+СККМ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	112,5000	187,5000	51,50000	0,80555	0,420506	8	16
2	105,0000	195,0000	59,00000	0,28662	0,774401	8	16
3	82,0000	218,0000	46,00000	-1,10100	0,270896	8	16
4	94,0000	206,0000	58,00000	-0,34098	0,733118	8	16
5	111,0000	189,0000	53,00000	0,67777	0,497917	8	16
6	81,5000	218,5000	45,50000	-1,23913	0,215299	8	16
7	84,0000	216,0000	48,00000	-0,98982	0,322263	8	16
8	133,5000	166,5000	30,50000	2,09111	0,036519	8	16
12/4	71,0000	229,0000	35,00000	-1,75831	0,078696	8	16
16/4	129,5000	170,5000	34,50000	1,81086	0,070163	8	16
20/4	62,5000	237,5000	26,50000	-2,32198	0,020234	8	16
24/4	142,5000	157,5000	21,50000	2,60502	0,009187	8	16
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	8	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	16

Продовження табл. Д.13

"ТТФН" — "NG+НСК"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	109,0000	297,0000	73,00000	-0,36433	0,715615	8	20
2	144,0000	262,0000	52,00000	1,43140	0,152317	8	20
3	83,0000	323,0000	47,00000	-1,75846	0,078670	8	20
4	95,5000	310,5000	59,50000	-1,08992	0,275748	8	20
5	121,0000	285,0000	75,00000	0,25106	0,801768	8	20
6	131,0000	275,0000	65,00000	0,79206	0,428324	8	20
7	72,5000	333,5000	36,50000	-2,30071	0,021409	8	20
8	165,5000	240,5000	30,50000	2,53779	0,011156	8	20
12/4	93,0000	313,0000	57,00000	-1,19253	0,233053	8	20
16/4	123,5000	282,5000	72,50000	0,36259	0,716909	8	20
20/4	85,5000	320,5000	49,50000	-1,55929	0,118928	8	20
24/4	151,5000	254,5000	44,50000	1,80301	0,071388	8	20
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	8	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	20
"ТТФН" — "NG+СКНГ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	104,5000	105,5000	27,50000	1,67033	0,094854	8	12
2	87,5000	122,5000	44,50000	0,24039	0,810030	8	12
3	50,0000	160,0000	14,00000	-2,65857	0,007848	8	12
4	86,0000	124,0000	46,00000	0,11942	0,904942	8	12
5	96,0000	114,0000	36,00000	1,09575	0,273190	8	12
6	70,5000	139,5000	34,50000	-1,18362	0,236564	8	12
7	71,5000	138,5000	35,50000	-1,00620	0,314321	8	12
8	104,5000	105,5000	27,50000	1,58847	0,112181	8	12
12/4	79,0000	131,0000	43,00000	-0,35543	0,722268	8	12
16/4	84,5000	125,5000	47,50000	0,00000	1,000000	8	12
20/4	67,0000	143,0000	31,00000	-1,36134	0,173409	8	12
24/4	105,5000	104,5000	26,50000	1,66723	0,095470	8	12
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	8	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	12
"CORPALIEN" — "NG+СККМ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	211,5000	139,5000	3,50000	4,14766	0,000034	10	16
2	65,0000	286,0000	10,00000	-3,77087	0,000163	10	16
3	144,0000	207,0000	71,00000	0,45416	0,649711	10	16
4	137,0000	214,0000	78,00000	0,08183	0,934781	10	16
5	163,0000	188,0000	52,00000	1,49099	0,135965	10	16
6	102,5000	248,5000	47,50000	-1,80631	0,070871	10	16
7	101,5000	249,5000	46,50000	-1,82383	0,068178	10	16
8	156,5000	194,5000	58,50000	1,15888	0,246506	10	16
12/4	110,0000	241,0000	55,00000	-1,30154	0,193075	10	16
16/4	174,5000	176,5000	40,50000	2,10274	0,035489	10	16
20/4	99,0000	252,0000	44,00000	-1,92474	0,054263	10	16
24/4	173,0000	178,0000	42,00000	2,04542	0,040814	10	16
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	16

Продовження табл. Д.13

"CORP _{ALIEN} " — "NG+HCK"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	244,0000	221,0000	11,00000	4,06287	0,000048	10	20
2	82,0000	383,0000	27,00000	-3,25128	0,001149	10	20
3	157,0000	308,0000	98,00000	0,06783	0,945917	10	20
4	144,5000	320,5000	89,50000	-0,50999	0,610059	10	20
5	192,5000	272,5000	62,50000	1,72621	0,084310	10	20
6	163,5000	301,5000	91,50000	0,36713	0,713521	10	20
7	86,5000	378,5000	31,50000	-3,16893	0,001530	10	20
8	190,5000	274,5000	64,50000	1,58207	0,113635	10	20
12/4	139,5000	325,5000	84,50000	-0,67843	0,497501	10	20
16/4	166,5000	298,5000	88,50000	0,49364	0,621561	10	20
20/4	151,0000	314,0000	96,00000	-0,15773	0,874673	10	20
24/4	157,5000	307,5000	97,50000	0,09020	0,928126	10	20
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	20
"CORP _{ALIEN} " — "NG+CKHT"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	174,5000	78,5000	0,50000	4,03291	0,000055	10	12
2	61,5000	191,5000	6,50000	-3,60858	0,000308	10	12
3	95,5000	157,5000	40,50000	-1,29170	0,196462	10	12
4	137,0000	116,0000	38,00000	1,53480	0,124834	10	12
5	151,0000	102,0000	24,00000	2,46425	0,013730	10	12
6	94,0000	159,0000	39,00000	-1,47172	0,141099	10	12
7	89,0000	164,0000	34,00000	-1,84555	0,064958	10	12
8	121,0000	132,0000	54,00000	0,38238	0,702177	10	12
12/4	119,0000	134,0000	56,00000	0,23411	0,814898	10	12
16/4	119,5000	133,5000	55,50000	0,27235	0,785356	10	12
20/4	119,0000	134,0000	56,00000	0,24717	0,804779	10	12
24/4	116,5000	136,5000	58,50000	0,07667	0,938888	10	12
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
28/4			0,00000	0,00000	1,000000	0	12
"NG+CKKM" — "NG+HCK"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	245,0000	421,0000	109,0000	-1,75641	0,079019	16	20
2	350,0000	316,0000	106,0000	1,74858	0,080364	16	20
3	284,5000	381,5000	148,5000	-0,36166	0,717605	16	20
4	283,0000	383,0000	147,0000	-0,42183	0,673148	16	20
5	283,5000	382,5000	147,5000	-0,39895	0,689933	16	20
6	358,0000	308,0000	98,0000	2,09969	0,035757	16	20
7	238,5000	427,5000	102,5000	-1,90735	0,056476	16	20
8	288,0000	378,0000	152,0000	-0,24379	0,807391	16	20
12/4	329,5000	336,5000	126,5000	1,06712	0,285919	16	20
16/4	221,5000	444,5000	85,5000	-2,41827	0,015595	16	20
20/4	354,0000	312,0000	102,0000	1,91014	0,056116	16	20
24/4	240,0000	426,0000	104,0000	-1,78583	0,074128	16	20
26/2			0,0000	0,00000	1,000000	0	0
28/4	325,0000	341,0000	131,0000	0,94020	0,347115	16	20

Продовження табл. Д.13

"NG+CKKM" — "NG+CKHГ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	259,0000	147,0000	69,00000	1,33997	0,180255	16	12
2	222,5000	183,5000	86,50000	-0,45845	0,646632	16	12
3	199,0000	207,0000	63,00000	-1,53418	0,124987	16	12
4	251,0000	155,0000	77,00000	0,88336	0,377045	16	12
5	235,0000	171,0000	93,00000	0,12295	0,902148	16	12
6	230,0000	176,0000	94,00000	-0,07937	0,936742	16	12
7	231,5000	174,5000	95,50000	0,00000	1,000000	16	12
8	204,5000	201,5000	68,50000	-1,29184	0,196412	16	12
12/4	262,5000	143,5000	65,50000	1,40234	0,160814	16	12
16/4	171,5000	234,5000	35,50000	-2,83233	0,004621	16	12
20/4	305,0000	101,0000	23,00000	3,58038	0,000343	16	12
24/4	178,5000	227,5000	42,50000	-2,53216	0,011337	16	12
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
28/4	259,5000	146,5000	68,50000	1,31242	0,189381	16	12
"NG+HCK" — "NG+CKHГ"							
Тиж	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Valid N	Valid N
1	399,0000	129,0000	51,00000	2,82425	0,004739	20	12
2	291,0000	237,0000	81,00000	-1,53742	0,124191	20	12
3	284,5000	243,5000	74,50000	-1,81708	0,069206	20	12
4	379,0000	149,0000	71,00000	2,09251	0,036394	20	12
5	352,0000	176,0000	98,00000	0,91997	0,357588	20	12
6	281,5000	246,5000	71,50000	-2,03262	0,042092	20	12
7	372,5000	155,5000	77,50000	1,77164	0,076456	20	12
8	295,5000	232,5000	85,50000	-1,36009	0,173803	20	12
12/4	348,0000	180,0000	102,00000	0,70636	0,479963	20	12
16/4	308,5000	219,5000	98,50000	-0,83275	0,404985	20	12
20/4	352,5000	175,5000	97,50000	0,88888	0,374071	20	12
24/4	326,0000	202,0000	116,00000	-0,13995	0,888696	20	12
26/2			0,00000	0,00000	1,000000	0	0
28/4	343,0000	185,0000	107,00000	0,52229	0,601466	20	12

Таблиця Д.14 — Середні значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{пф}}$ у групі "CORP ALIEN" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження											
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
M	1,7	-0,5	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	-0,1	0,0
σ	2,9	0,9	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,1	0,3
m	0,9	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1

Таблиця Д.15 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{\text{пф}}$ у групі "CORP_{ALIEN}" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження											
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
M	1,55	-2,10	0,55	-0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	0,03	-0,21	0,06
σ	2,6	3,2	0,9	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,3	0,4
m	0,8	1,0	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1

Таблиця Д.16 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{пс}}$ у групі "CORP_{ALIEN}" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження											
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
M	2,3	0,2	0,2	0,1	0,7	0,2	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,0
σ	0,3	0,8	0,3	0,2	0,5	0,3	0,4	0,5	0,1	0,2	0,1	0,1
m	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,0	0,0

Таблиця Д.17 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{\text{пс}}$ у групі "CORP_{ALIEN}" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження											
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
M	2,20	-2,15	0,05	-0,15	0,65	-0,50	-0,20	-0,10	0,03	0,00	0,05	0,00
σ	0,5	1,0	1,1	0,4	0,6	0,7	0,4	0,9	0,5	0,3	0,3	0,2
m	0,2	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1

Таблиця Д.18 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК кожної окремої тварини групи "CORP_{ALIEN}" на різних термінах стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Номер тварини (ПС ЗІК)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Номер тварини (ПФ ЗІК)	1	0,13	0,25	0,46	0,37	0,49	0,40	0,18	-0,07	0,53	0,09
	2	-0,25	-0,19	0,33	0,23	0,25	-0,10	-0,45	-0,41	0,24	0,25
	3	-0,36	-0,55	-0,19	0,05	-0,27	-0,45	-0,56	-0,46	-0,23	0,36
	4	-0,07	-0,20	-0,04	0,26	0,28	-0,22	-0,27	-0,62	0,56	-0,21
	5	-0,36	-0,28	0,03	0,34	0,36	-0,14	-0,38	-0,61	0,36	-0,23
	6	-0,17	-0,25	-0,06	0,32	0,35	-0,22	-0,37	-0,70	0,57	-0,29
	7	-0,27	-0,29	-0,07	0,37	0,39	-0,22	-0,50	-0,75	0,56	-0,35
	8	-0,27	-0,29	-0,07	0,37	0,39	-0,22	-0,50	-0,75	0,56	-0,35
	9	-0,24	-0,52	-0,26	0,09	-0,19	-0,49	-0,38	-0,60	0,04	0,21
	10	0,25	0,19	0,24	0,50	0,34	0,48	0,09	-0,05	0,49	0,25

Таблиця Д.19 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "CORP_{ALIEN}" на кожному окремому терміні стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Тижні спостереження (ПС ЗІК)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження (ПФ ЗІК)	1	-0,76	-0,47	-0,57	-0,51	-0,70	-0,57	-0,61	-0,42	-0,20	-0,12	-0,38	-0,31
	2	-0,64	-0,56	-0,82	-0,76	-0,75	-0,82	-0,86	-0,71	-0,56	-0,55	-0,71	-0,65
	3	-0,64	-0,56	-0,82	-0,76	-0,75	-0,82	-0,86	-0,71	-0,56	-0,55	-0,71	-0,65
	4	-0,64	-0,56	-0,82	-0,76	-0,75	-0,82	-0,86	-0,71	-0,56	-0,55	-0,71	-0,65
	5	-0,64	-0,56	-0,82	-0,76	-0,75	-0,82	-0,86	-0,71	-0,56	-0,55	-0,71	-0,65
	6	-0,64	-0,56	-0,82	-0,76	-0,75	-0,82	-0,86	-0,71	-0,56	-0,55	-0,71	-0,65
	7	-0,64	-0,56	-0,82	-0,76	-0,75	-0,82	-0,86	-0,71	-0,56	-0,55	-0,71	-0,65
	8	-0,64	-0,56	-0,82	-0,76	-0,75	-0,82	-0,86	-0,71	-0,56	-0,55	-0,71	-0,65
	12	-0,23	-0,84	-0,85	-0,83	-0,85	-0,85	-0,69	-0,82	-0,65	-0,66	-0,64	-0,63
	16	-0,18	-0,40	-0,55	-0,50	-0,57	-0,55	-0,76	-0,70	-0,35	-0,84	-0,74	-0,79
	20	-0,19	-0,41	-0,59	-0,55	-0,54	-0,59	-0,78	-0,74	-0,46	-0,80	-0,68	-0,75
	24	-0,14	-0,32	-0,52	-0,47	-0,37	-0,52	-0,75	-0,68	-0,49	-0,92	-0,77	-0,91

Таблиця Д.20 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пф}$ у групі "ТТНЦ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження											
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
М	1,7	-0,5	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	-0,1	0,0
σ	2,9	0,9	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,1	0,3
m	0,9	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1

Таблиця Д.21 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{пф}$ у групі "ТТНЦ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження											
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
М	1,55	-2,10	0,55	-0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	0,03	-0,21	0,06
σ	2,6	3,2	0,9	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,3	0,4
m	0,8	1,0	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1

Таблиця Д.22 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пс}$ у групі "ТТНЦ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження											
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
М	0,2	0,2	0,6	0,3	0,3	0,0	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1
σ	0,5	0,3	0,8	0,4	0,5	0,6	0,6	1,1	0,2	0,2	0,2	0,2
m	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблиця Д.23 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{пс}$ у групі "ТТНЦ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження											
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
М	0,24	-0,07	0,41	-0,32	0,01	-0,31	0,41	0,04	-0,43	-0,02	0,00	0,11
σ	0,5	0,6	0,9	0,9	0,6	0,8	1,0	1,2	1,2	0,3	0,3	0,3
m	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1

Таблиця Д.24 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ (вертикально, не позначені) та ПС (горизонтально, не позначені) ЗІК кожної окремої тварини групи "ТТНЦ" на різних термінах стандартизованої часової шкали (*Spearman rank order correlation test*). Примітка: значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; тварини розташовано по горизонталі — зліва–направо, та по вертикалі — зверху–вниз — у аналогічному порядку; верхня таблиця — тварини 1–11, нижня — 12–34

-0,21	-0,19	-0,21	-0,15	-0,21	-0,72	-0,48	-0,28	-0,26	-0,26	-0,21
0,11	-0,36	-0,78	-0,69	-0,74	-0,51	-0,73	-0,77	-0,73	-0,79	-0,71
0,36	0,31	-0,10	0,03	-0,15	-0,22	-0,23	-0,17	0,03	-0,05	0,12
-0,34	-0,44	-0,88	-0,87	-0,89	-0,58	-0,85	-0,91	-0,81	-0,87	-0,75
-0,12	-0,26	-0,68	-0,63	-0,69	-0,62	-0,74	-0,69	-0,70	-0,67	-0,70
0,53	0,12	-0,30	-0,13	-0,21	-0,11	-0,15	-0,27	-0,15	-0,32	-0,24
0,00	-0,41	-0,89	-0,85	-0,87	-0,56	-0,88	-0,88	-0,86	-0,84	-0,86
0,15	-0,32	-0,79	-0,76	-0,77	-0,38	-0,77	-0,77	-0,79	-0,75	-0,76
0,25	-0,16	-0,67	-0,61	-0,64	-0,28	-0,64	-0,64	-0,64	-0,61	-0,62
-0,32	-0,64	-0,90	-0,91	-0,91	-0,73	-0,91	-0,92	-0,93	-0,93	-0,91
-0,22	-0,72	-0,93	-0,97	-0,93	-0,56	-0,89	-0,93	-0,95	-0,95	-0,91

-0,36	-0,32	-0,56	-0,03	-0,17	-0,63	-0,21	0,47	-0,76	0,49	-0,38	-0,03	-0,54	0,54	0,60	0,36	-0,68	-0,61	-0,63	-0,05	-0,53	-0,31	-0,03
-0,58	-0,81	-0,94	-0,14	0,04	-0,78	-0,61	0,24	-0,71	0,31	-0,27	-0,01	-0,77	0,26	0,18	0,25	-0,64	-0,58	-0,86	-0,36	-0,84	-0,71	-0,46
-0,68	-0,45	-0,76	-0,06	0,36	-0,51	-0,22	0,28	-0,50	0,65	-0,30	0,08	-0,68	0,31	0,57	0,35	-0,63	-0,67	-0,73	-0,27	-0,83	-0,66	-0,23
-0,10	0,17	-0,13	-0,10	0,41	-0,09	0,43	0,64	-0,25	0,91	-0,28	0,20	-0,57	0,52	0,63	0,64	-0,44	-0,61	-0,32	-0,05	-0,53	-0,31	0,19
-0,49	-0,21	-0,20	0,24	-0,05	-0,11	-0,47	-0,50	0,18	-0,27	0,24	0,36	0,29	-0,03	-0,38	-0,33	0,26	0,46	-0,13	-0,06	-0,29	-0,48	-0,48
-0,07	-0,13	0,07	-0,07	0,62	0,26	0,00	-0,11	0,50	-0,39	-0,14	-0,38	-0,04	-0,85	-0,03	-0,24	0,03	-0,13	0,31	0,13	0,14	-0,14	-0,26
-0,09	0,07	-0,03	0,00	-0,14	-0,30	0,13	0,22	-0,43	0,31	-0,46	-0,46	-0,48	0,34	0,47	-0,05	-0,62	-0,55	-0,22	-0,33	-0,18	-0,01	0,15
-0,50	-0,20	-0,28	-0,01	-0,38	-0,41	-0,55	-0,56	-0,29	-0,19	-0,16	-0,22	0,08	0,20	-0,22	-0,54	-0,31	0,17	-0,30	-0,40	-0,29	-0,37	-0,60
-0,26	-0,20	-0,36	-0,23	-0,04	-0,58	-0,13	0,21	-0,66	0,43	-0,51	-0,50	-0,73	0,43	0,41	0,04	-0,79	-0,61	-0,47	-0,51	-0,55	-0,36	-0,18
-0,30	-0,77	-0,67	-0,64	-0,14	-0,74	-0,60	-0,06	-0,72	-0,21	-0,56	-0,67	-0,52	-0,20	-0,12	-0,25	-0,56	-0,55	-0,60	-0,54	-0,36	-0,26	-0,44
0,72	0,54	0,67	0,05	0,33	0,68	0,49	0,24	0,72	-0,07	0,12	0,11	0,29	-0,27	-0,28	0,25	0,60	0,24	0,67	0,36	0,44	0,27	0,23
-0,16	0,39	0,27	0,59	-0,05	0,37	0,16	-0,16	0,44	0,02	0,33	0,59	0,60	0,12	0,10	-0,01	0,52	0,42	0,24	0,38	0,18	0,10	0,30
-0,04	0,06	-0,09	-0,34	0,04	-0,33	0,31	0,59	-0,52	0,63	-0,54	-0,11	-0,56	0,49	0,48	0,35	-0,63	-0,69	-0,40	-0,17	-0,39	-0,14	0,15
0,52	0,44	0,50	-0,38	-0,21	0,17	0,28	0,25	0,10	0,00	-0,38	0,06	0,38	0,17	-0,37	0,09	0,41	0,05	0,21	0,09	0,23	0,23	0,17
0,46	0,08	0,18	-0,61	0,28	-0,05	0,16	0,32	-0,05	0,13	-0,52	-0,56	-0,45	-0,05	-0,21	0,13	-0,17	-0,37	0,09	-0,33	-0,17	-0,17	-0,21
-0,66	-0,65	-0,66	-0,17	0,07	-0,54	-0,59	-0,23	-0,29	0,03	-0,27	-0,02	-0,50	0,00	-0,32	-0,26	-0,55	-0,31	-0,71	-0,58	-0,72	-0,81	-0,84
-0,14	0,33	0,02	0,55	0,23	0,25	0,22	0,20	0,23	0,49	0,27	0,57	0,19	0,36	0,45	0,46	0,36	0,12	0,08	0,33	-0,15	-0,10	0,39
-0,29	-0,44	-0,45	-0,38	-0,21	-0,57	-0,51	-0,40	-0,52	0,00	-0,38	-0,57	-0,52	0,17	-0,37	-0,42	-0,46	-0,27	-0,52	-1,00	-0,50	-0,41	-0,52
0,19	0,22	0,05	-0,10	0,52	0,17	0,28	0,25	0,10	0,47	0,19	0,06	-0,19	0,17	0,33	0,52	0,18	0,05	0,21	0,09	-0,23	-0,14	0,17
0,07	0,26	-0,07	-0,14	-0,08	-0,26	0,28	0,59	-0,50	0,77	-0,53	-0,09	-0,39	0,72	0,55	0,49	-0,44	-0,60	-0,31	-0,13	-0,34	-0,07	0,26
0,11	0,27	0,02	0,29	0,41	0,19	0,55	0,81	0,01	0,73	0,03	0,40	-0,29	0,31	0,83	0,83	-0,09	-0,44	0,00	0,49	-0,12	0,06	0,60
0,13	0,22	0,26	0,47	0,31	0,54	0,16	-0,04	0,68	-0,16	0,52	0,53	0,49	-0,29	-0,08	0,18	0,77	0,47	0,45	0,52	0,28	0,11	0,27

Таблиця Д.25 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "ТТНЦ" на кожному окремому терміні стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Тижні спостереження (ПС ЗІК)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження (ПФ ЗІК)	1	-0,04	0,15	0,11	0,22	0,02	-0,09	-0,38	-0,40	-0,49	-0,58	-0,53	-0,67
	2	-0,13	0,02	-0,17	-0,09	-0,23	-0,22	-0,46	-0,38	-0,46	-0,62	-0,53	-0,65
	3	-0,08	0,07	-0,19	-0,15	-0,28	-0,28	-0,51	-0,43	-0,48	-0,65	-0,59	-0,65
	4	-0,01	0,14	-0,10	-0,10	-0,28	-0,29	-0,53	-0,52	-0,50	-0,66	-0,63	-0,67
	5	-0,03	0,17	-0,12	-0,12	-0,28	-0,33	-0,57	-0,57	-0,57	-0,71	-0,68	-0,72
	6	-0,11	0,11	-0,14	-0,11	-0,32	-0,37	-0,63	-0,56	-0,60	-0,75	-0,69	-0,71
	7	-0,05	0,21	-0,01	-0,03	-0,30	-0,34	-0,62	-0,62	-0,63	-0,71	-0,69	-0,71
	8	0,17	0,42	0,12	0,10	-0,17	-0,34	-0,72	-0,67	-0,68	-0,76	-0,74	-0,72
	12	0,12	0,29	0,04	0,04	-0,13	-0,29	-0,58	-0,69	-0,68	-0,73	-0,73	-0,73
	16	0,17	0,34	0,13	0,13	-0,10	-0,23	-0,58	-0,63	-0,64	-0,66	-0,70	-0,69
	20	0,20	0,35	0,16	0,18	-0,06	-0,24	-0,64	-0,62	-0,60	-0,70	-0,69	-0,72
	24	0,14	0,30	0,09	0,11	-0,10	-0,23	-0,60	-0,54	-0,57	-0,69	-0,67	-0,66

Таблиця Д.26 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{ПФ}}$ у групі "ТТФМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження													
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26	
M	3,6	-0,1	-0,5	0,5	-0,4	0,5	0,0	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	-0,1	
σ	3,2	0,8	1,7	2,2	2,5	2,5	1,4	0,4	0,2	0,2	0,1	0,1	0,4	
m	0,8	0,2	0,4	0,6	0,6	0,6	0,4	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	

Таблиця Д.27 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{\text{ПФ}}$ у групі "ТТФМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження													
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26	
M	3,57	-3,63	-0,40	0,93	-0,87	0,93	-0,53	-0,13	0,08	0,07	-0,03	-0,03	-0,06	
σ	3,2	3,1	1,4	3,7	1,9	4,9	1,5	1,5	0,3	0,2	0,3	0,2	0,4	
m	0,8	0,8	0,4	1,0	0,5	1,3	0,4	0,4	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	

Таблиця Д.28 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пс}$ у групі "ТТФМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
М	1,1	0,2	0,6	0,0	0,3	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
σ	0,7	0,4	0,5	0,6	0,6	0,5	0,7	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3
m	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1

Таблиця Д.29 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{пс}$ у групі "ТТФМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
М	1,07	-0,90	0,40	-0,53	0,23	-0,37	0,13	-0,07	0,02	0,05	-0,04	0,03	0,00
σ	0,7	0,9	0,5	1,0	0,9	1,0	0,6	1,2	0,5	0,2	0,2	0,2	0,4
m	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1

Таблиця Д.30 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ (вертикально) та ПС (горизонтально) ЗІК кожної окремої тварини (пронумеровані вертикально та горизонтально) групи "ТТФМ" на різних термінах стандартизованої часової шкали (*Spearman rank order correlation test*). Примітка: значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	-0,74	-0,89	-0,26	-0,82	-0,54	0,53	0,04	-0,70	0,46	-0,23	-0,11	-0,59	-0,61	-0,88	0,02
2	-0,07	-0,04	0,54	-0,58	0,47	0,50	0,75	-0,13	0,81	0,20	0,00	0,36	0,41	-0,30	0,24
3	0,02	0,06	-0,13	0,17	-0,52	-0,07	-0,38	-0,06	-0,26	-0,63	-0,57	-0,34	-0,07	0,02	-0,43
4	-0,08	-0,29	-0,10	-0,35	-0,47	0,07	-0,25	-0,38	0,08	-0,51	-0,57	-0,37	-0,16	-0,38	-0,44
5	0,73	0,73	0,03	0,89	0,22	-0,46	-0,23	0,58	-0,48	-0,03	-0,05	0,44	0,48	0,78	-0,02
6	0,50	0,63	-0,10	0,88	0,17	-0,69	-0,41	0,60	-0,79	0,16	0,13	0,20	0,16	0,79	-0,09
7	0,29	-0,02	-0,15	0,15	-0,43	-0,09	-0,41	-0,37	0,07	-0,78	-0,41	-0,20	0,06	0,19	-0,39
8	0,03	0,16	0,71	-0,28	0,48	0,26	0,47	-0,13	0,63	0,06	0,14	0,37	0,50	0,08	0,10
9	-0,40	0,09	0,44	-0,13	0,25	0,07	0,08	-0,20	0,19	0,00	0,44	-0,04	0,10	0,08	-0,22
10	-0,02	0,09	0,59	-0,54	0,63	0,22	0,67	-0,02	0,57	0,37	0,21	0,36	0,42	-0,06	0,10
11	0,12	0,70	0,38	0,59	0,56	-0,59	-0,15	0,65	-0,70	0,56	0,72	0,27	0,19	0,76	-0,04
12	-0,53	-0,15	0,00	-0,41	0,00	-0,36	-0,31	-0,30	-0,28	0,00	0,49	-0,55	-0,43	0,00	-0,63
13	-0,30	0,00	-0,22	0,34	0,00	0,00	-0,21	0,33	-0,40	0,44	0,49	0,00	-0,39	-0,19	0,36
14	0,55	0,48	-0,06	0,86	0,12	-0,44	-0,32	0,56	-0,51	0,15	-0,14	0,37	0,27	0,50	0,17
15	0,16	0,22	0,40	-0,31	0,59	-0,30	0,24	0,06	0,07	0,38	0,45	0,21	0,26	0,32	-0,15

Таблиця Д.31 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "ТТФМ" на кожному окремому терміні стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Тижні спостереження (ПС ЗІК)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження (ПФ ЗІК)	1	-0,04	0,15	0,11	0,22	0,02	-0,09	-0,38	-0,40	-0,49	-0,58	-0,53	-0,67
	2	-0,13	0,02	-0,17	-0,09	-0,23	-0,22	-0,46	-0,38	-0,46	-0,62	-0,53	-0,65
	3	-0,08	0,07	-0,19	-0,15	-0,28	-0,28	-0,51	-0,43	-0,48	-0,65	-0,59	-0,65
	4	-0,01	0,14	-0,10	-0,10	-0,28	-0,29	-0,53	-0,52	-0,50	-0,66	-0,63	-0,67
	5	-0,03	0,17	-0,12	-0,12	-0,28	-0,33	-0,57	-0,57	-0,57	-0,71	-0,68	-0,72
	6	-0,11	0,11	-0,14	-0,11	-0,32	-0,37	-0,63	-0,56	-0,60	-0,75	-0,69	-0,71
	7	-0,05	0,21	-0,01	-0,03	-0,30	-0,34	-0,62	-0,62	-0,63	-0,71	-0,69	-0,71
	8	0,17	0,42	0,12	0,10	-0,17	-0,34	-0,72	-0,67	-0,68	-0,76	-0,74	-0,72
	12	0,12	0,29	0,04	0,04	-0,13	-0,29	-0,58	-0,69	-0,68	-0,73	-0,73	-0,73
	16	0,17	0,34	0,13	0,13	-0,10	-0,23	-0,58	-0,63	-0,64	-0,66	-0,70	-0,69
	20	0,20	0,35	0,16	0,18	-0,06	-0,24	-0,64	-0,62	-0,60	-0,70	-0,69	-0,72
	24	0,14	0,30	0,09	0,11	-0,10	-0,23	-0,60	-0,54	-0,57	-0,69	-0,67	-0,66

Таблиця Д.32 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{ПФ}}$ у групі "ТТФН" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	1,9	0,9	0,2	-0,2	0,3	-0,1	0,2	0,3	0,0	-0,1	0,1	-0,1	-0,1
σ	3,1	1,5	0,7	0,4	0,5	0,6	1,0	0,5	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2
m	1,1	0,5	0,2	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Таблиця Д.33 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{\text{ПФ}}$ у групі "ТТФН" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	1,94	-1,06	-0,69	-0,38	0,50	-0,44	0,31	0,13	-0,28	-0,14	0,22	-0,20	0,00
σ	3,1	3,7	1,9	0,6	0,5	1,0	1,2	1,4	0,6	0,5	0,5	0,3	0,3
m	1,1	1,3	0,7	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1

Таблиця Д.34 — Середні значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пс}$ у групі "ТТФН" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	0,8	0,9	0,1	-0,3	0,3	-0,1	-0,2	0,3	0,1	0,0	-0,2	0,1	0,0
σ	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,7	0,5	0,1	0,2	0,2	0,1	0,3
m	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1

Таблиця Д.35 — Середні значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{пс}$ у групі "ТТФН" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	26
M	0,75	0,13	-0,75	-0,38	0,50	-0,38	-0,06	0,50	-0,23	-0,03	-0,20	0,22	-0,09
σ	0,7	1,0	0,9	0,9	0,9	0,5	0,8	0,9	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4
m	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1

Таблиця Д.36 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ (вертикально) та ПС (горизонтально) ЗІК кожної окремої тварини групи "ТТФН" на різних термінах стандартизованої часової шкали (*Spearman rank order correlation test*). Примітка: значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці.

		Номер тварини							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Номер тварини	1	0,10	-0,18	0,75	0,76	0,50	0,65	-0,38	-0,20
	2	-0,09	-0,04	0,84	0,61	0,71	0,72	-0,21	-0,25
	3	-0,20	0,45	-0,17	-0,28	-0,01	-0,28	0,05	0,36
	4	-0,36	0,30	0,32	0,15	0,66	0,20	-0,35	0,35
	5	0,04	-0,10	-0,53	-0,42	-0,57	-0,68	0,29	0,50
	6	0,53	0,15	-0,09	0,27	-0,49	-0,11	0,00	0,23
	7	0,11	0,51	0,17	0,06	0,27	0,22	-0,36	0,35
	8	0,31	0,14	0,40	0,27	0,41	0,74	-0,09	-0,79
	15	0,10	-0,18	0,75	0,76	0,50	0,65	-0,38	-0,20

Таблиця Д.37 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "ТТФН" на кожному окремому терміні стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці;
Spearman rank order correlation test)

		Тижні спостереження (ПС ЗІК)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження (ПФ ЗІК)	1	-0,31	-0,82	-0,87	-0,80	-0,87	-0,85	-0,82	-0,85	-0,79	-0,15	-0,65	-0,35
	2	-0,01	-0,62	-0,51	-0,41	-0,51	-0,50	-0,50	-0,54	-0,61	0,16	-0,50	-0,27
	3	0,09	-0,56	-0,60	-0,37	-0,60	-0,57	-0,59	-0,60	-0,70	-0,13	-0,67	-0,46
	4	0,13	-0,53	-0,55	-0,34	-0,55	-0,49	-0,55	-0,59	-0,76	-0,24	-0,75	-0,60
	5	0,02	-0,60	-0,54	-0,44	-0,54	-0,46	-0,52	-0,61	-0,81	-0,19	-0,74	-0,62
	6	0,13	-0,55	-0,57	-0,43	-0,57	-0,48	-0,59	-0,66	-0,81	-0,30	-0,76	-0,64
	7	0,15	-0,48	-0,61	-0,54	-0,61	-0,48	-0,67	-0,75	-0,87	-0,57	-0,83	-0,78
	8	-0,09	-0,65	-0,69	-0,57	-0,69	-0,59	-0,64	-0,73	-0,90	-0,40	-0,83	-0,71
	12	-0,24	-0,66	-0,66	-0,59	-0,66	-0,54	-0,53	-0,66	-0,93	-0,45	-0,91	-0,83
	16	0,15	-0,48	-0,61	-0,54	-0,61	-0,48	-0,67	-0,75	-0,90	-0,64	-0,91	-0,86
	20	-0,13	-0,51	-0,60	-0,49	-0,60	-0,46	-0,47	-0,59	-0,90	-0,59	-0,94	-0,92
	24	0,07	-0,34	-0,48	-0,40	-0,48	-0,31	-0,43	-0,53	-0,82	-0,63	-0,88	-0,92

Таблиця Д.38 — Середні значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{ПФ}}$ у групі "NG" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
M	2,2	4,0	1,2	0,1	-0,4	0,4	0,3	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
σ	2,5	3,0	1,0	0,8	1,6	0,9	0,9	0,6	0,3	0,2	0,1	0,1	0,3
m	0,6	0,7	0,2	0,2	0,4	0,2	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1

Таблиця Д.39 — Середні значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{\text{ПФ}}$ у групі "NG" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
M	2,20	1,83	-2,88	-1,08	-0,48	0,83	-0,10	-0,13	-0,13	-0,06	0,00	0,00	-0,05
σ	2,5	4,7	3,4	1,4	2,1	2,2	1,3	1,2	0,7	0,4	0,2	0,2	0,4
m	0,6	1,0	0,8	0,3	0,5	0,5	0,3	0,3	0,2	0,1	0,0	0,0	0,1

Таблиця Д.40 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пс}$ у групі "NG" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,5	0,1	0,4	0,2	0,1	-0,1	0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
σ	0,4	0,7	0,5	0,6	0,6	0,6	0,4	0,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
m	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблиця Д.41 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{пс}$ у групі "NG" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,48	-0,38	0,30	-0,25	-0,03	-0,20	0,33	-0,10	-0,19	0,09	0,00	-0,06	0,01
σ	0,4	1,0	1,0	0,9	0,9	1,0	0,9	0,6	0,4	0,2	0,2	0,1	0,2
m	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1

Таблиця Д.42 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ (вертикально, не позначені) та ПС (горизонтально, не позначені) ЗІК кожної окремої тварини групи "NG" на різних термінах стандартизованої часової шкали (*Spearman rank order correlation test*). Примітка: значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; тварини розташовано по горизонталі — зліва–направо, та по вертикалі — зверху–вниз — у аналогічному порядку

0,15	0,44	0,57	0,80	0,74	0,77	0,52	0,62	-0,24	0,15	0,75	0,61	0,67	0,58	0,48	0,12	-0,02	0,50	0,56	0,80
0,45	0,29	0,63	0,60	0,70	0,70	0,53	0,50	-0,15	0,23	0,80	0,56	0,88	0,71	0,49	0,01	0,19	0,40	0,66	0,77
0,19	0,59	0,33	0,99	0,60	0,90	0,51	0,63	-0,27	0,09	0,72	0,76	0,33	0,69	0,54	0,17	0,17	0,79	0,52	0,89
0,33	0,29	0,33	0,73	0,66	0,54	0,44	0,38	0,18	0,39	0,84	0,34	0,52	0,52	0,50	0,05	0,48	0,36	0,36	0,57
0,10	0,50	0,19	0,77	0,15	0,79	0,54	0,36	-0,37	-0,04	0,39	0,69	0,23	0,57	0,50	0,30	0,08	0,77	0,46	0,75
-0,05	0,27	0,36	-0,15	-0,15	-0,13	-0,17	-0,05	0,42	0,30	0,05	-0,16	-0,03	-0,03	0,49	0,48	0,66	0,19	0,31	-0,15
0,30	0,70	0,58	0,85	0,83	0,90	0,36	0,84	-0,39	0,06	0,85	0,87	0,58	0,85	0,49	0,08	0,08	0,76	0,75	0,94
0,47	0,46	0,58	0,80	0,78	0,91	0,62	0,69	-0,27	0,27	0,85	0,81	0,72	0,82	0,35	-0,15	0,03	0,62	0,65	0,90
0,22	0,66	0,45	0,88	0,79	0,88	0,26	0,82	-0,48	-0,06	0,74	0,86	0,45	0,80	0,49	0,05	0,05	0,77	0,68	0,96
0,23	0,66	0,52	0,86	0,65	0,95	0,43	0,78	-0,54	-0,06	0,67	0,91	0,50	0,80	0,49	0,12	-0,06	0,82	0,73	0,98
-0,14	-0,22	0,17	-0,12	-0,16	-0,09	-0,22	-0,25	0,27	-0,09	-0,26	-0,22	-0,08	-0,15	0,54	0,48	0,48	0,00	0,10	-0,07
-0,57	-0,17	-0,08	-0,33	-0,46	-0,45	-0,43	-0,50	0,36	-0,11	-0,45	-0,55	-0,31	-0,55	0,49	0,61	0,44	-0,23	-0,16	-0,45
-0,30	-0,71	-0,39	-0,70	-0,78	-0,72	-0,23	-0,82	0,42	-0,08	-0,80	-0,78	-0,49	-0,78	-0,22	0,17	0,03	-0,63	-0,61	-0,80
-0,08	0,37	0,63	0,14	0,52	0,28	0,07	0,23	0,43	0,66	0,54	0,20	0,56	0,27	0,50	0,08	0,45	0,17	0,39	0,19
0,40	0,70	0,58	0,85	0,86	0,87	0,36	0,85	-0,27	0,19	0,90	0,83	0,58	0,89	0,49	0,01	0,22	0,78	0,75	0,94
0,22	0,66	0,48	0,85	0,69	0,91	0,43	0,74	-0,51	0,04	0,77	0,87	0,58	0,77	0,49	-0,02	-0,02	0,73	0,70	0,95
0,32	0,68	0,65	0,90	0,80	0,91	0,42	0,87	-0,29	0,13	0,80	0,83	0,43	0,77	0,52	0,12	0,12	0,82	0,75	0,92
0,13	0,43	0,69	0,16	0,22	0,14	0,11	0,32	0,32	0,34	0,32	0,06	0,24	0,22	0,52	0,51	0,51	0,40	0,55	0,19
0,18	0,81	0,46	0,56	0,44	0,52	0,03	0,66	0,00	0,11	0,56	0,55	0,05	0,62	0,50	0,48	0,48	0,80	0,62	0,53
0,26	0,54	0,54	0,56	0,75	0,60	0,35	0,52	0,00	0,47	0,91	0,53	0,81	0,68	0,47	-0,09	0,32	0,41	0,58	0,64

Таблиця Д.43 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "NG" на кожному окремому терміні стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Тижні спостереження (ПС ЗІК)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24
Тижні спостереження (ПФ ЗІК)	1	0,30	-0,48	-0,46	-0,20	-0,49	-0,34	-0,49	-0,46	-0,37	-0,42	-0,36	-0,44
	2	0,12	-0,18	-0,38	-0,53	-0,52	-0,38	-0,45	-0,47	-0,41	-0,53	-0,39	-0,48
	3	0,00	-0,24	-0,62	-0,57	-0,53	-0,50	-0,56	-0,44	-0,46	-0,55	-0,41	-0,57
	4	-0,06	-0,25	-0,55	-0,63	-0,49	-0,51	-0,52	-0,51	-0,44	-0,59	-0,45	-0,56
	5	0,10	-0,16	-0,51	-0,55	-0,61	-0,57	-0,63	-0,53	-0,55	-0,66	-0,52	-0,66
	6	0,02	-0,10	-0,39	-0,71	-0,66	-0,64	-0,66	-0,64	-0,58	-0,73	-0,62	-0,71
	7	-0,01	-0,02	-0,34	-0,66	-0,66	-0,62	-0,64	-0,65	-0,62	-0,76	-0,70	-0,78
	8	0,03	-0,10	-0,35	-0,68	-0,67	-0,71	-0,70	-0,74	-0,69	-0,81	-0,72	-0,78
	12	0,18	-0,07	-0,26	-0,69	-0,74	-0,68	-0,79	-0,79	-0,79	-0,91	-0,84	-0,91
	16	0,09	0,00	-0,26	-0,70	-0,70	-0,61	-0,71	-0,72	-0,71	-0,86	-0,82	-0,89
	20	0,07	-0,06	-0,35	-0,69	-0,71	-0,62	-0,71	-0,67	-0,69	-0,82	-0,77	-0,86
	24	0,04	-0,03	-0,35	-0,71	-0,68	-0,61	-0,70	-0,67	-0,69	-0,82	-0,76	-0,86

Таблиця Д.44 — Середні значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{ПФ}}$ у групі "NG+НСК" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження													
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28	
M	4,0	2,5	2,0	0,2	0,2	0,4	0,4	0,5	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	
σ	2,6	2,2	2,8	0,5	1,0	0,9	1,7	0,9	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2	
m	0,6	0,5	0,6	0,1	0,2	0,2	0,4	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	

Таблиця Д.45 — Середні значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{\text{ПФ}}$ у групі "NG+НСК" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження													
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28	
M	4,03	-1,50	-0,50	-1,83	-0,03	0,20	-0,03	0,13	-0,21	-0,02	-0,14	-0,06	0,02	
σ	2,6	3,5	3,9	2,8	1,0	1,6	2,0	2,1	1,0	0,4	0,3	0,2	0,2	
m	0,6	0,8	0,9	0,6	0,2	0,4	0,4	0,5	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	

Таблиця Д.46 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пс}$ у групі "NG+НСК" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,8	0,3	0,2	0,1	0,3	-0,4	0,5	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
σ	0,6	0,6	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1
m	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблиця Д.47 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{пс}$ у групі "NG+НСК" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,83	-0,55	-0,10	-0,10	0,25	-0,73	0,85	-0,53	0,06	-0,02	0,03	-0,01	-0,03
σ	0,6	1,1	0,6	0,7	0,7	0,9	0,9	0,8	0,5	0,2	0,3	0,3	0,2
m	0,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0

Таблиця Д.48 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ (вертикально, не позначені) та ПС (горизонтально, не позначені) ЗІК кожної окремої тварини групи "NG+НСК" на різних термінах стандартизованої часової шкали (*Spearman rank order correlation test*). Примітка: значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; тварини розташовано по горизонталі — зліва–направо, та по вертикалі — зверху–вниз — у аналогічному порядку

0,20	0,39	-0,26	-0,04	-0,01	-0,66	-0,23	0,79	-0,65	-0,16	-0,13	-0,38	0,12	0,07	-0,44	-0,06	0,22	-0,03	0,21	0,24
-0,06	-0,41	-0,45	-0,30	-0,25	-0,31	0,02	0,28	-0,19	0,09	-0,29	0,26	-0,18	-0,14	0,31	0,35	0,26	0,14	0,27	0,02
0,52	0,47	0,00	0,32	0,06	-0,32	0,15	0,87	-0,64	0,16	0,24	-0,05	0,40	0,27	-0,60	0,07	0,12	-0,26	0,06	0,53
0,57	0,62	-0,13	0,40	0,26	-0,30	0,16	0,91	-0,71	0,20	0,32	-0,15	0,37	0,34	-0,55	-0,06	0,23	-0,32	0,05	0,45
0,46	0,46	-0,21	0,25	0,17	-0,39	0,13	0,91	-0,59	0,19	0,17	-0,06	0,40	0,18	-0,60	0,05	0,04	-0,17	-0,08	0,44
0,58	0,46	0,00	0,37	0,13	-0,27	0,23	0,89	-0,61	0,26	0,30	-0,01	0,39	0,26	-0,58	0,13	0,11	-0,26	-0,06	0,57
0,62	0,54	-0,08	0,27	0,25	-0,31	0,19	0,89	-0,55	0,17	0,19	-0,02	0,40	0,17	-0,55	0,05	0,06	-0,17	-0,01	0,41
0,13	0,60	0,16	0,34	0,08	-0,13	-0,12	0,33	-0,07	-0,07	0,26	-0,34	0,46	0,24	-0,90	-0,45	-0,41	-0,24	-0,18	0,20
0,63	0,63	0,13	0,52	0,21	-0,15	0,26	0,88	-0,70	0,29	0,45	-0,06	0,37	0,31	-0,53	0,09	0,29	-0,29	-0,01	0,63
0,62	0,54	0,11	0,38	0,13	-0,18	0,22	0,87	-0,61	0,19	0,32	-0,02	0,35	0,30	-0,57	0,09	0,16	-0,29	-0,04	0,55
0,54	0,55	-0,16	0,34	0,22	-0,33	0,15	0,91	-0,67	0,18	0,27	-0,13	0,38	0,34	-0,57	-0,04	0,16	-0,32	0,02	0,44
0,50	0,49	-0,13	0,33	0,13	-0,25	0,17	0,89	-0,63	0,21	0,25	0,04	0,47	0,24	-0,60	0,02	0,09	-0,23	-0,06	0,48
0,60	0,48	-0,11	0,31	0,17	-0,25	0,19	0,91	-0,58	0,22	0,24	-0,01	0,37	0,26	-0,58	0,07	0,12	-0,26	-0,09	0,51
0,69	0,36	0,19	0,19	-0,13	-0,24	0,05	0,76	-0,63	-0,01	0,12	-0,13	0,03	0,25	-0,31	0,13	0,34	-0,24	0,22	0,41
0,48	0,62	0,00	0,25	0,06	-0,39	0,07	0,93	-0,62	0,08	0,19	-0,13	0,17	0,12	-0,49	0,02	0,25	-0,09	0,21	0,38
0,42	0,51	0,00	0,16	0,08	-0,52	0,03	0,90	-0,61	0,04	0,07	-0,19	0,27	0,05	-0,57	0,12	0,06	-0,03	0,01	0,43
0,63	0,33	0,00	0,36	0,01	-0,18	0,18	0,81	-0,66	0,22	0,29	-0,04	0,27	0,39	-0,45	0,13	0,27	-0,38	-0,01	0,59
0,67	0,50	0,00	0,34	0,13	-0,21	0,18	0,92	-0,62	0,23	0,28	-0,06	0,20	0,25	-0,47	0,13	0,33	-0,24	-0,04	0,57
0,61	0,60	0,00	0,40	0,17	-0,23	0,22	0,94	-0,61	0,25	0,34	-0,03	0,27	0,25	-0,53	0,07	0,20	-0,23	0,00	0,48
0,42	0,49	-0,05	0,30	0,07	-0,34	0,09	0,91	-0,53	0,22	0,21	-0,08	0,30	0,08	-0,62	0,12	0,10	-0,06	-0,15	0,55

Таблиця Д.49 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "NG+НСК" на кожному окремому терміні стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Тижні спостереження (ПС ЗІК)												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження (ПФ ЗІК)	1	0,24	-0,20	-0,30	-0,15	-0,29	-0,45	-0,21	-0,46	-0,30	-0,28	0,15	-0,13	0,16
	2	0,29	-0,18	-0,53	-0,27	-0,27	-0,56	-0,25	-0,39	-0,43	-0,34	-0,09	-0,20	-0,13
	3	0,22	-0,12	-0,45	-0,31	-0,39	-0,52	-0,43	-0,53	-0,71	-0,31	-0,32	-0,44	-0,23
	4	0,10	-0,34	-0,45	-0,34	-0,38	-0,34	-0,58	-0,53	-0,65	-0,55	-0,48	-0,45	-0,32
	5	0,15	-0,33	-0,24	-0,29	-0,44	-0,22	-0,67	-0,70	-0,71	-0,35	-0,42	-0,56	-0,54
	6	0,11	-0,22	-0,36	-0,22	-0,50	-0,38	-0,43	-0,45	-0,59	-0,22	-0,05	-0,35	-0,27
	7	0,24	-0,21	-0,22	-0,48	-0,54	-0,27	-0,80	-0,68	-0,69	-0,51	-0,67	-0,68	-0,69
	8	0,16	-0,35	-0,37	-0,33	-0,40	-0,22	-0,60	-0,47	-0,48	-0,38	-0,54	-0,52	-0,64
	12	0,26	-0,08	-0,42	-0,37	-0,32	-0,30	-0,40	-0,33	-0,41	-0,59	-0,52	-0,47	-0,45
	16	0,26	-0,25	-0,32	-0,43	-0,38	-0,35	-0,49	-0,42	-0,52	-0,29	-0,57	-0,42	-0,57
	20	0,27	-0,22	-0,50	-0,41	-0,41	-0,45	-0,43	-0,31	-0,55	-0,36	-0,45	-0,45	-0,54
	24	0,38	-0,13	-0,42	-0,36	-0,40	-0,31	-0,44	-0,32	-0,39	-0,47	-0,54	-0,53	-0,58
	28	0,21	-0,02	-0,31	-0,35	-0,42	-0,25	-0,54	-0,41	-0,48	-0,52	-0,57	-0,59	-0,64

Таблиця Д.50 — Коефіцієнт кореляції r для середніх значень ПФ та ПС ЗІК тварин вказаних груп на різних термінах стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		"NG+СККМ"	"NG+НСК"	"NG+СКНГ"	"NG"
		ПС ЗІК			
ПФ ЗІК	"NG+СККМ"	0,90	0,40	0,99	0,96
	"NG+НСК"	0,90	0,40	0,98	0,95
	"NG+СКНГ"	0,94	0,54	0,92	0,86
	"NG"	0,88	0,36	0,97	0,94

Таблиця Д.51 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пф}$ у групі "NG+СККМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	3,7	0,2	1,3	0,1	0,4	0,4	0,5	0,1	0,1	0,2	0,0	-0,1	3,7
σ	2,4	1,5	1,5	1,4	0,4	0,7	0,8	0,2	0,1	0,3	0,4	0,3	2,4
m	0,7	0,5	0,5	0,4	0,1	0,2	0,3	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,7

Таблиця Д.52 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{пф}$ у групі "NG+СККМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,35	-3,50	1,15	-1,25	0,30	0,05	0,10	-0,44	0,08	0,10	-0,20	-0,13	0,35
σ	1,2	3,2	2,4	2,0	1,5	0,6	1,3	0,7	0,2	0,3	0,6	0,6	1,2
m	0,4	1,0	0,8	0,6	0,5	0,2	0,4	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,4

Таблиця Д.53 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пс}$ у групі "NG+СККМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,4	0,5	0,3	-0,3	0,2	0,0	0,2	0,0	0,1	-0,2	0,1	-0,1	0,0
σ	0,5	0,4	0,8	0,7	0,5	0,0	0,6	0,6	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
m	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,0	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблиця Д.54 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) апс у групі "NG+СККМ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
M	0,40	0,05	-0,15	-0,55	0,45	-0,20	0,15	-0,15	0,14	-0,30	0,30	-0,24	0,14
σ	0,5	0,6	1,1	1,4	1,1	0,5	0,6	1,1	0,7	0,2	0,1	0,1	0,2
m	0,1	0,2	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,0	0,0	0,1

Таблиця Д.55 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ (вертикально, не позначені) та ПС (горизонтально, не позначені) ЗІК кожної окремої тварини групи "NG+СККМ" на різних термінах стандартизованої часової шкали (*Spearman rank order correlation test*). Примітка: значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; тварини розташовано по горизонталі — зліва–направо, та по вертикалі — зверху–вниз — у аналогічному порядку

0,18	0,88	0,47	0,12	0,14	-0,28	0,43	0,77	0,36	0,09	0,89	-0,20	0,50	-0,28	0,94	0,94
-0,17	-0,15	0,29	-0,06	0,14	-0,38	0,36	-0,13	-0,25	-0,14	0,02	0,08	0,28	-0,03	0,20	0,20
0,26	0,88	0,51	0,18	0,19	-0,18	0,36	0,80	0,43	0,18	0,93	-0,17	0,50	-0,29	0,93	0,92
0,13	0,87	0,46	0,29	0,08	-0,35	0,38	0,73	0,48	0,13	0,84	-0,30	0,38	-0,44	0,90	0,90
0,06	0,79	0,34	0,08	-0,07	-0,38	0,39	0,73	0,33	0,13	0,79	-0,27	0,46	-0,44	0,92	0,95
0,09	0,73	0,53	0,32	0,01	-0,34	0,39	0,64	0,36	0,30	0,75	-0,37	0,35	-0,44	0,87	0,93
0,20	0,91	0,47	0,12	0,15	-0,23	0,40	0,81	0,40	0,12	0,92	-0,20	0,50	-0,28	0,94	0,92
-0,25	0,61	0,13	-0,12	-0,06	-0,49	0,27	0,58	0,64	0,21	0,70	-0,23	-0,11	-0,63	0,60	0,58
0,38	0,51	0,60	0,14	0,33	0,30	0,48	0,54	-0,02	0,17	0,59	-0,06	0,79	0,11	0,70	0,61
0,12	0,79	0,45	0,23	0,17	-0,39	0,30	0,73	0,44	0,01	0,86	-0,09	0,43	-0,50	0,86	0,84
0,03	-0,04	0,09	0,00	-0,06	-0,03	0,30	0,05	-0,13	-0,08	-0,06	-0,06	0,51	-0,25	0,27	0,26
-0,02	0,80	0,37	0,32	-0,20	-0,32	0,27	0,75	0,46	0,35	0,71	-0,51	0,26	-0,60	0,86	0,94
0,25	0,90	0,49	0,23	0,14	-0,20	0,31	0,78	0,42	0,17	0,90	-0,26	0,50	-0,33	0,94	0,93
0,12	0,87	0,44	0,33	-0,05	-0,27	0,32	0,78	0,53	0,31	0,80	-0,42	0,32	-0,50	0,90	0,95
0,14	0,82	0,39	0,23	-0,04	-0,14	0,39	0,85	0,48	0,28	0,76	-0,27	0,53	-0,43	0,94	0,91
0,31	0,68	0,49	0,09	0,39	-0,16	0,19	0,67	0,17	-0,10	0,87	0,22	0,53	-0,11	0,71	0,69

Таблиця Д.56 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "NG+СККМ" на кожному окремому терміні стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Тижні спостереження (ПС ЗІК)												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження (ПФ ЗІК)	1	-0,15	-0,10	-0,18	-0,36	-0,51	-0,65	-0,63	-0,45	-0,73	-0,87	-0,64	-0,86	-0,74
	2	-0,30	-0,29	-0,37	-0,32	-0,60	-0,71	-0,69	-0,55	-0,77	-0,87	-0,74	-0,86	-0,73
	3	-0,10	-0,14	-0,60	-0,25	-0,59	-0,62	-0,50	-0,44	-0,88	-0,88	-0,76	-0,83	-0,86
	4	-0,08	-0,15	-0,30	-0,45	-0,66	-0,72	-0,50	-0,41	-0,87	-0,84	-0,72	-0,88	-0,83
	5	-0,04	-0,06	-0,47	-0,32	-0,67	-0,71	-0,41	-0,43	-0,92	-0,84	-0,80	-0,89	-0,85
	6	-0,28	-0,26	-0,60	-0,33	-0,72	-0,73	-0,58	-0,42	-0,86	-0,83	-0,72	-0,89	-0,79
	7	-0,34	-0,28	-0,49	-0,27	-0,70	-0,74	-0,58	-0,35	-0,75	-0,82	-0,72	-0,90	-0,81
	8	-0,27	-0,25	-0,53	-0,29	-0,69	-0,73	-0,63	-0,49	-0,80	-0,90	-0,82	-0,91	-0,82
	12	-0,20	-0,22	-0,50	-0,31	-0,68	-0,72	-0,58	-0,47	-0,85	-0,91	-0,84	-0,93	-0,83
	16	-0,16	-0,18	-0,49	-0,33	-0,68	-0,72	-0,55	-0,51	-0,89	-0,89	-0,87	-0,93	-0,83
	20	-0,20	-0,22	-0,47	-0,35	-0,69	-0,73	-0,60	-0,57	-0,86	-0,89	-0,88	-0,92	-0,82
	24	-0,13	-0,22	-0,45	-0,32	-0,67	-0,70	-0,47	-0,48	-0,82	-0,86	-0,94	-0,88	-0,81
	28	-0,04	-0,10	-0,51	-0,17	-0,53	-0,55	-0,35	-0,42	-0,82	-0,78	-0,82	-0,81	-0,79

Таблиця Д.57 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{\text{ПФ}}$ у групі "NG+СКНГ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
M	3,8	2,8	0,6	0,2	0,9	0,1	0,4	0,6	0,3	0,0	0,0	-0,1	-0,1
σ	2,7	1,3	0,7	0,4	1,0	0,9	0,7	0,8	0,4	0,2	0,3	0,1	0,2
m	0,8	0,4	0,2	0,1	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1

Таблиця Д.58 — Середнє значення (M), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{\text{ПФ}}$ у групі "NG+СКНГ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
M	3,75	-0,92	-2,25	-0,42	0,71	-0,75	0,29	0,17	-0,28	-0,34	0,06	-0,08	-0,06
σ	2,7	2,4	1,1	0,9	1,1	1,7	1,2	0,9	1,0	0,5	0,2	0,4	0,2
m	0,8	0,7	0,3	0,3	0,3	0,5	0,3	0,3	0,3	0,1	0,0	0,1	0,0

Таблиця Д.59 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $V_{пс}$ у групі "NG+СКНГ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,3	0,2	0,5	0,0	0,1	0,0	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
σ	0,3	0,2	0,4	0,3	0,3	0,3	0,5	0,6	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
m	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблиця Д.60 — Середнє значення (М), стандартна похибка середнього (m) та стандартне відхилення (σ) $a_{пс}$ у групі "NG+СКНГ" впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

Позазник	Тижні спостереження												
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
М	0,25	-0,08	0,33	-0,46	0,08	-0,13	0,25	-0,13	-0,10	0,00	-0,02	0,02	-0,04
σ	0,3	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,2	0,1	0,1	0,1
m	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблиця Д.61 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ (вертикально) та ПС (горизонтально) ЗІК кожної окремої тварини групи "NG+СКНГ" на різних термінах стандартизованої часової шкали (*Spearman rank order correlation test*).
Примітка: значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; тварини розташовано по горизонталі — зліва–направо, та по вертикалі — зверху–вниз — у аналогічному порядку

		№ тварини											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
№ тварини	1	-0,17	0,25	-0,04	-0,28	0,22	0,38	0,22	0,07	0,27	0,03	0,00	-0,02
	2	0,95	0,61	0,68	0,17	0,56	0,45	0,64	0,65	0,71	0,92	0,86	0,92
	3	0,82	0,64	0,53	0,05	0,56	0,70	0,69	0,70	0,91	0,85	0,86	0,82
	4	0,95	0,63	0,59	0,16	0,62	0,46	0,67	0,72	0,80	0,93	0,89	0,92
	5	0,44	0,62	0,41	0,19	0,44	0,78	0,52	0,58	0,59	0,52	0,32	0,48
	6	0,79	0,77	0,72	0,32	0,70	0,50	0,68	0,68	0,70	0,76	0,79	0,82
	7	0,95	0,65	0,71	0,08	0,53	0,59	0,66	0,71	0,78	0,93	0,92	0,95
	8	0,95	0,65	0,70	0,08	0,55	0,57	0,68	0,69	0,76	0,95	0,90	0,95
	9	0,79	0,74	0,73	0,30	0,67	0,48	0,66	0,63	0,70	0,75	0,79	0,82
	10	0,93	0,62	0,64	0,07	0,53	0,56	0,67	0,62	0,76	0,94	0,91	0,90
	11	0,15	0,36	-0,08	-0,28	0,50	0,38	0,48	0,21	0,64	0,40	0,40	0,22
	12	0,79	0,59	0,43	-0,08	0,61	0,51	0,71	0,79	0,96	0,81	0,88	0,82

Таблиця Д.62 — Коефіцієнт кореляції r для значень ПФ та ПС ЗІК тварин групи "NG+СКНГ" на кожному окремому терміні стандартизованої часової шкали (значення r для вказаного виду кореляційного аналізу наведено по діагоналі таблиці; Spearman rank order correlation test)

		Тижні спостереження (ПС ЗІК)												
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20	24	28
Тижні спостереження (ПФ ЗІК)	1	-0,69	-0,55	0,10	0,00	-0,49	-0,33	-0,83	-0,79	-0,78	-0,71	-0,73	-0,87	-0,63
	2	-0,66	-0,54	0,16	0,04	-0,49	-0,28	-0,83	-0,80	-0,77	-0,70	-0,71	-0,87	-0,67
	3	-0,66	-0,59	0,13	0,09	-0,49	-0,24	-0,83	-0,82	-0,76	-0,70	-0,70	-0,86	-0,66
	4	-0,67	-0,54	0,16	0,09	-0,49	-0,29	-0,83	-0,79	-0,76	-0,70	-0,71	-0,86	-0,68
	5	-0,64	-0,57	0,10	-0,04	-0,49	-0,35	-0,83	-0,85	-0,81	-0,74	-0,75	-0,91	-0,72
	6	-0,65	-0,51	0,07	0,00	-0,48	-0,26	-0,83	-0,93	-0,79	-0,73	-0,71	-0,89	-0,67
	7	-0,60	-0,43	0,07	0,04	-0,44	-0,12	-0,83	-0,93	-0,86	-0,83	-0,77	-0,89	-0,64
	8	-0,62	-0,41	0,10	0,00	-0,44	-0,14	-0,83	-0,88	-0,82	-0,76	-0,70	-0,84	-0,57
	12	-0,43	-0,43	-0,03	-0,27	-0,49	-0,33	-0,84	-0,66	-0,69	-0,75	-0,69	-0,61	-0,37
	16	-0,38	-0,37	0,03	-0,27	-0,49	-0,33	-0,84	-0,68	-0,72	-0,77	-0,71	-0,63	-0,42
	20	-0,40	-0,21	0,10	-0,13	-0,40	-0,17	-0,83	-0,77	-0,84	-0,86	-0,81	-0,76	-0,45
	24	-0,32	-0,20	0,20	-0,23	-0,41	-0,22	-0,85	-0,72	-0,80	-0,84	-0,79	-0,71	-0,48
	28	-0,27	-0,14	0,40	-0,27	-0,40	-0,23	-0,83	-0,67	-0,73	-0,78	-0,73	-0,66	-0,59

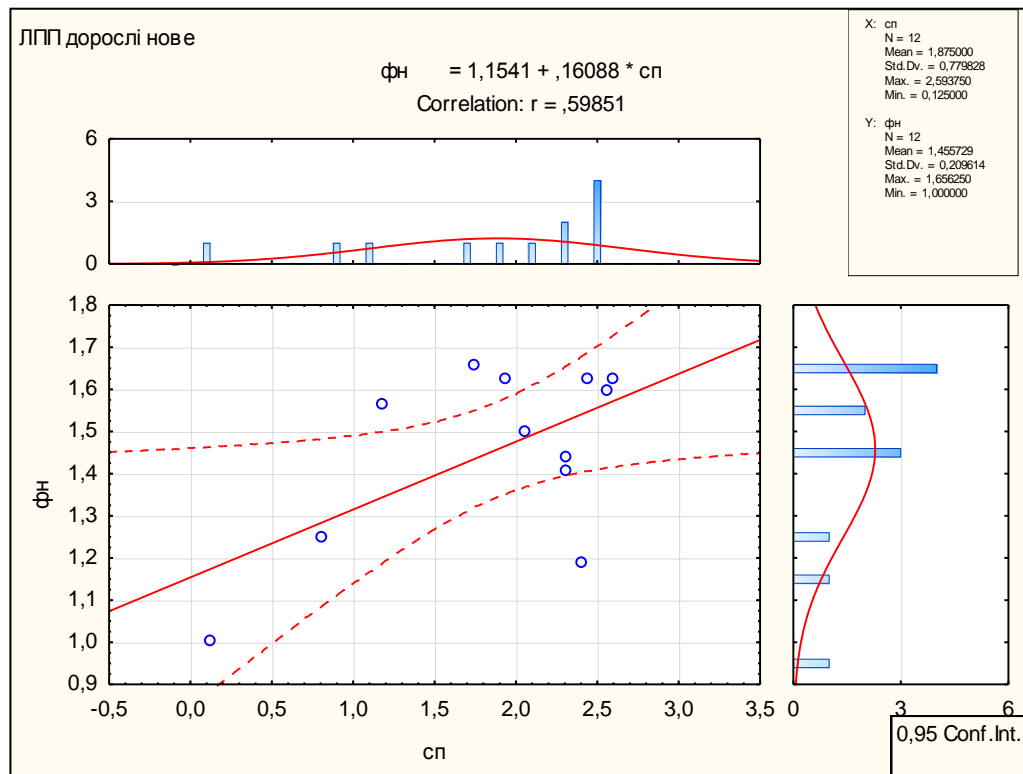
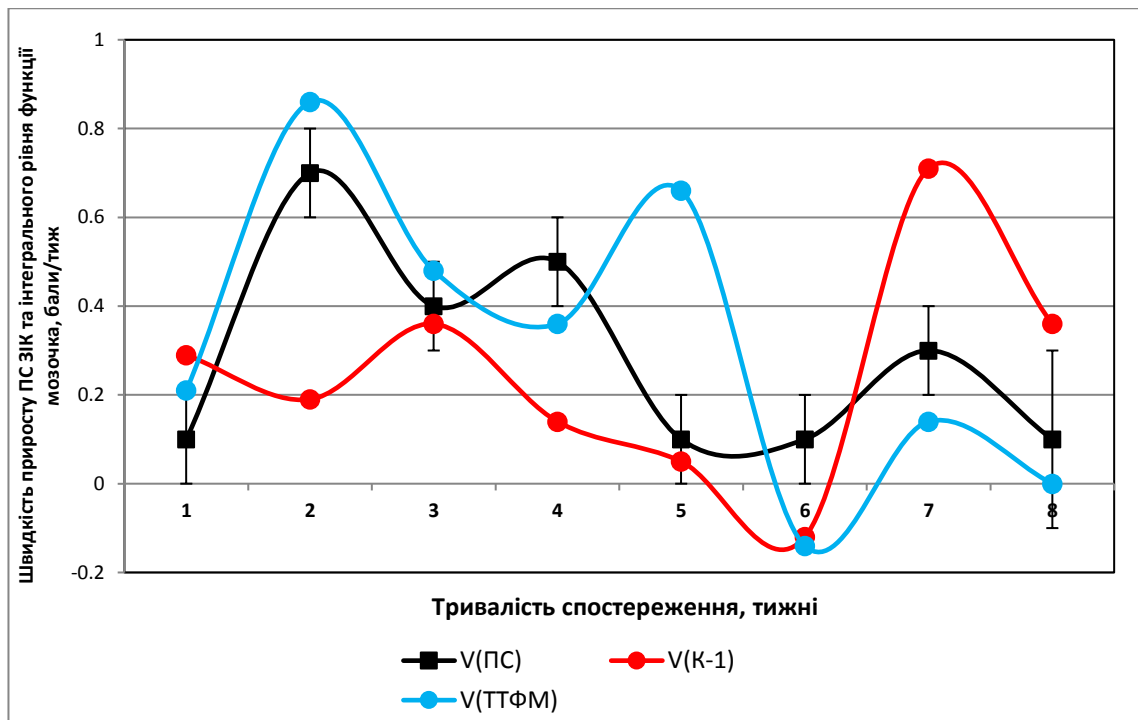
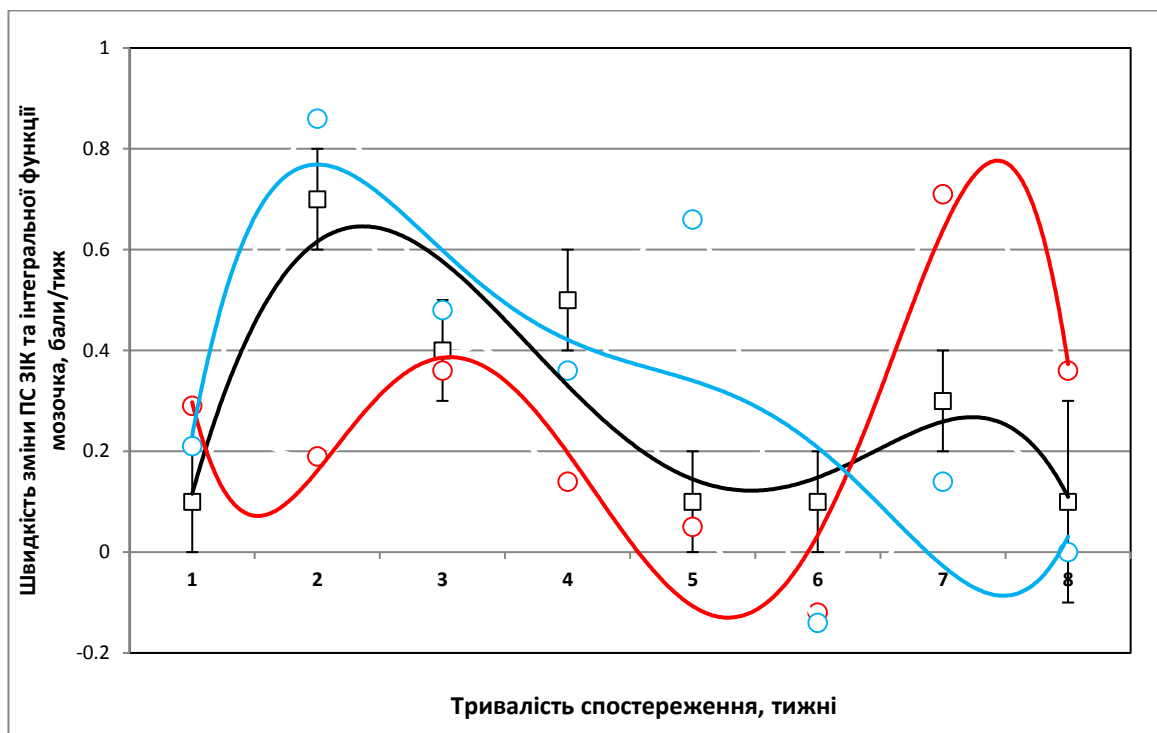


Рисунок Д.1 — Діаграма розсіяння середніх по групі "ЛПП" значень ПФ та ПС ЗІК на стандартизованих термінах спостереження



а



б

Рисунок Д.2 — а: Динаміка V_{PS} групи "ЛПШ" на тлі V_{PI} груп "К-1_{SER}" та "ТТФМ_{SER}"; б: поліномальна апроксимація динаміки швидкості зміни абсолютних значень (коефіцієнт міри полінома — 5).

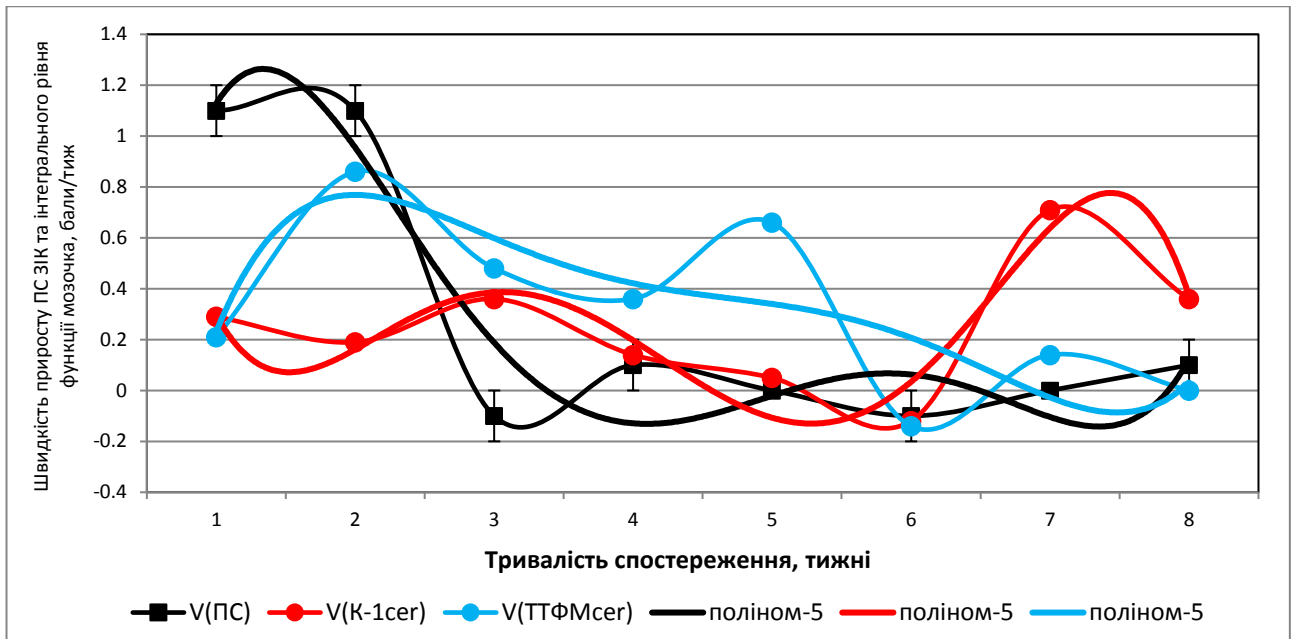


Рисунок Д.3 — Динаміка V_{ps} підгрупи "ЛПП $_{\text{JUV}}$ " на тлі $V_{\text{пг}}$ груп "К-1 $_{\text{CER}}$ " та "ТТФМ $_{\text{CER}}$ "; наведено лінії тренду (поліномальна апроксимація даних, коефіцієнт міри полінома — 5)

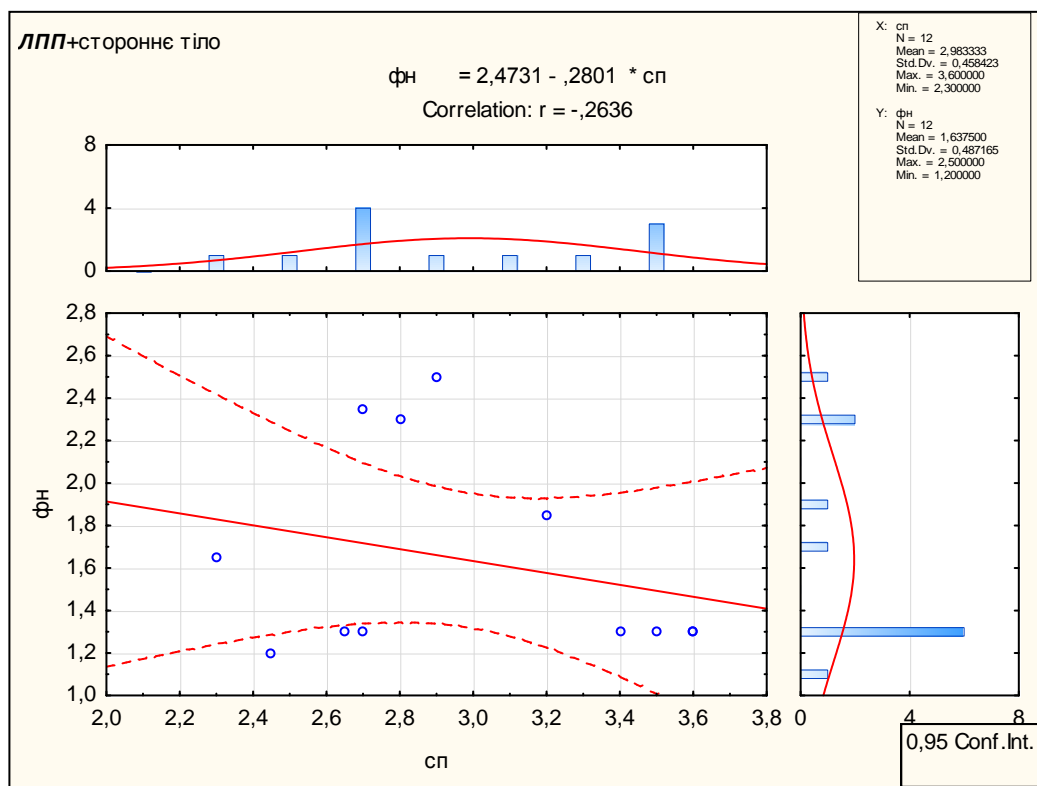


Рисунок Д.4 — Діаграма розсіяння середніх по групі "CORP $_{\text{ALIEN}}$ " значень ПФ та ПС ЗІК на стандартизованих термінах спостереження

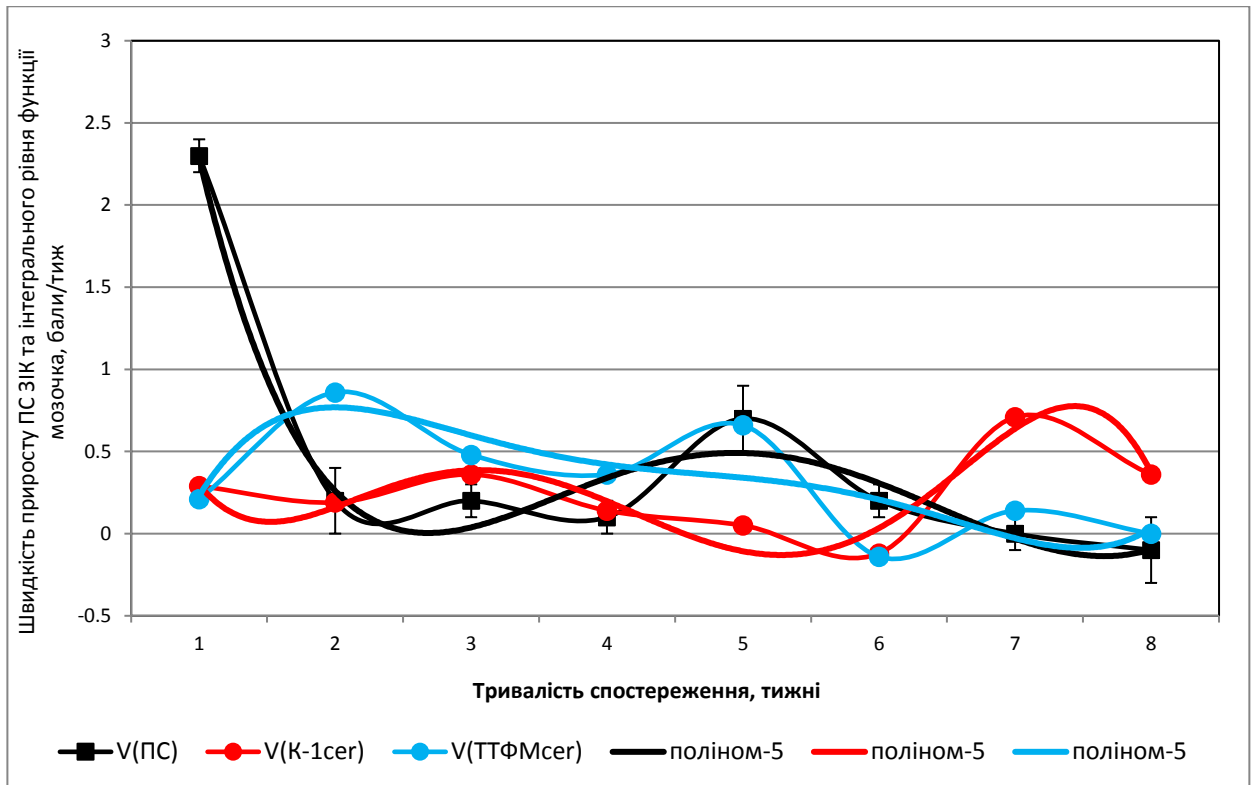


Рисунок Д.5 — Динаміка $V_{ПС}$ групи "CORPALIEN" на тлі $V_{ПГ}$ груп "K-1CER" та "ТТФМСЕР"; наведено лінії тренду (поліномальна апроксимація даних, коефіцієнт міри полінома — 5)

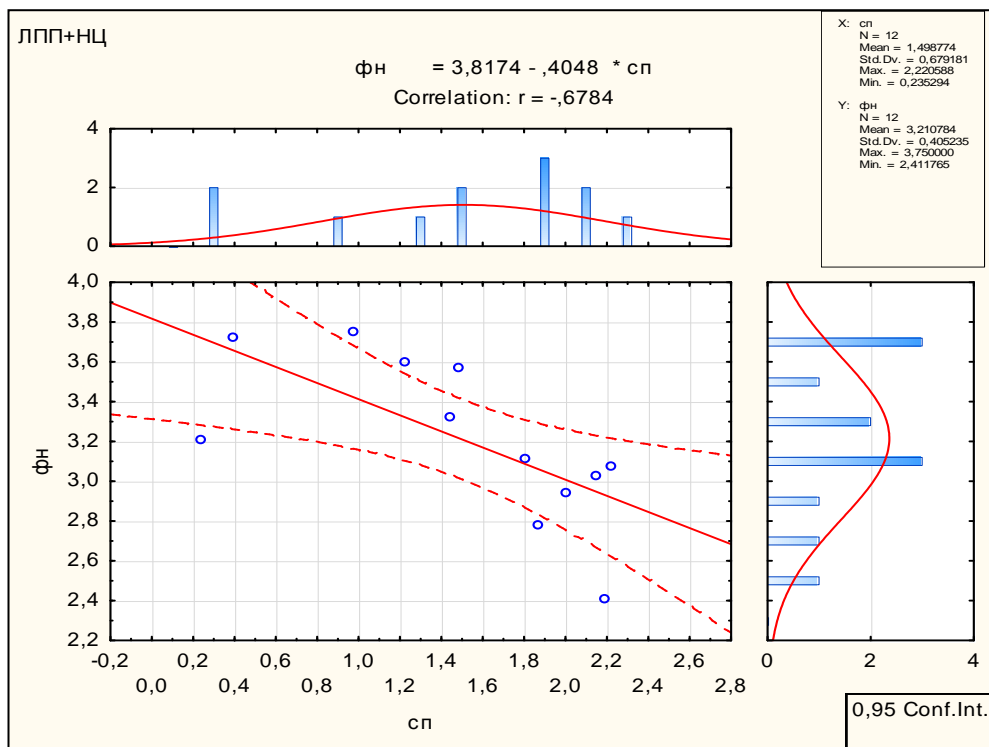


Рисунок Д.6 — Діаграма розсіяння середніх по групі "ТТНЦ" значень ПФ та ПС ЗІК на стандартизованих термінах спостереження

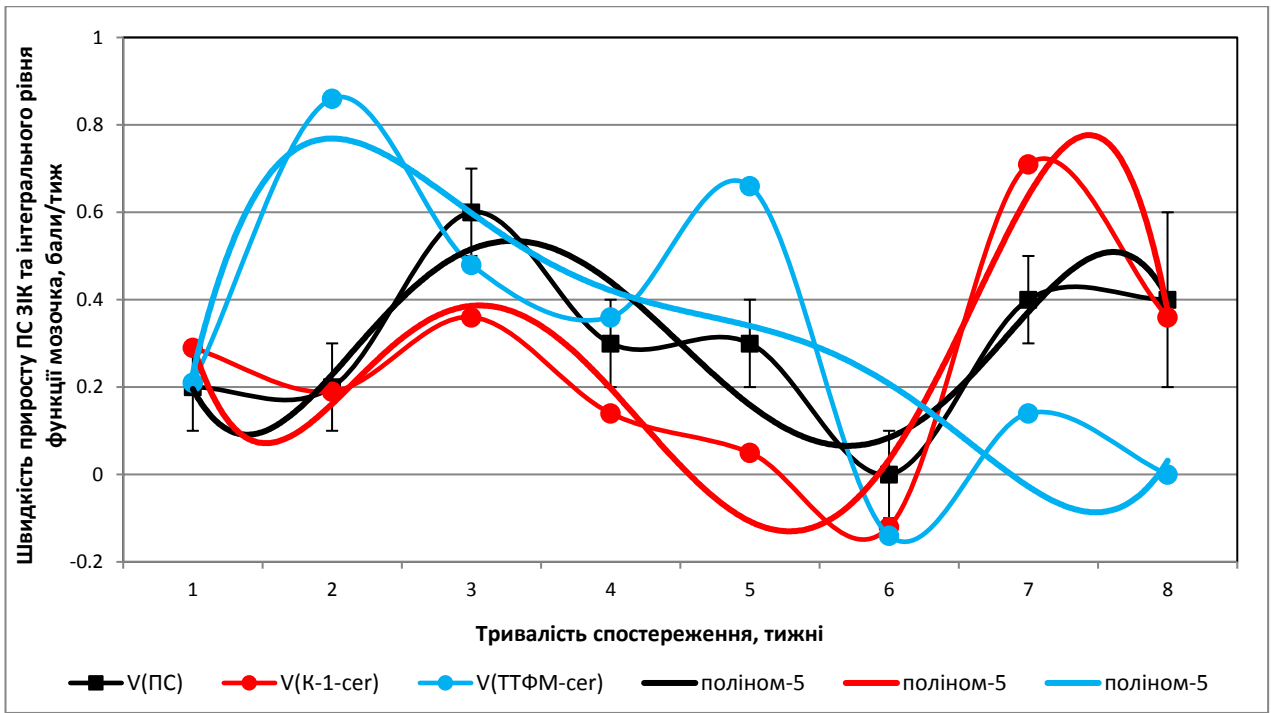


Рисунок Д.7 — Динаміка $V_{ПС}$ групи "ТТНЦ" на тлі $V_{ПГ}$ груп "К-1CER" та "ТТФМ_{CER}"; наведено лінії тренду (поліномальна апроксимація даних, коефіцієнт міри полінома — 5)

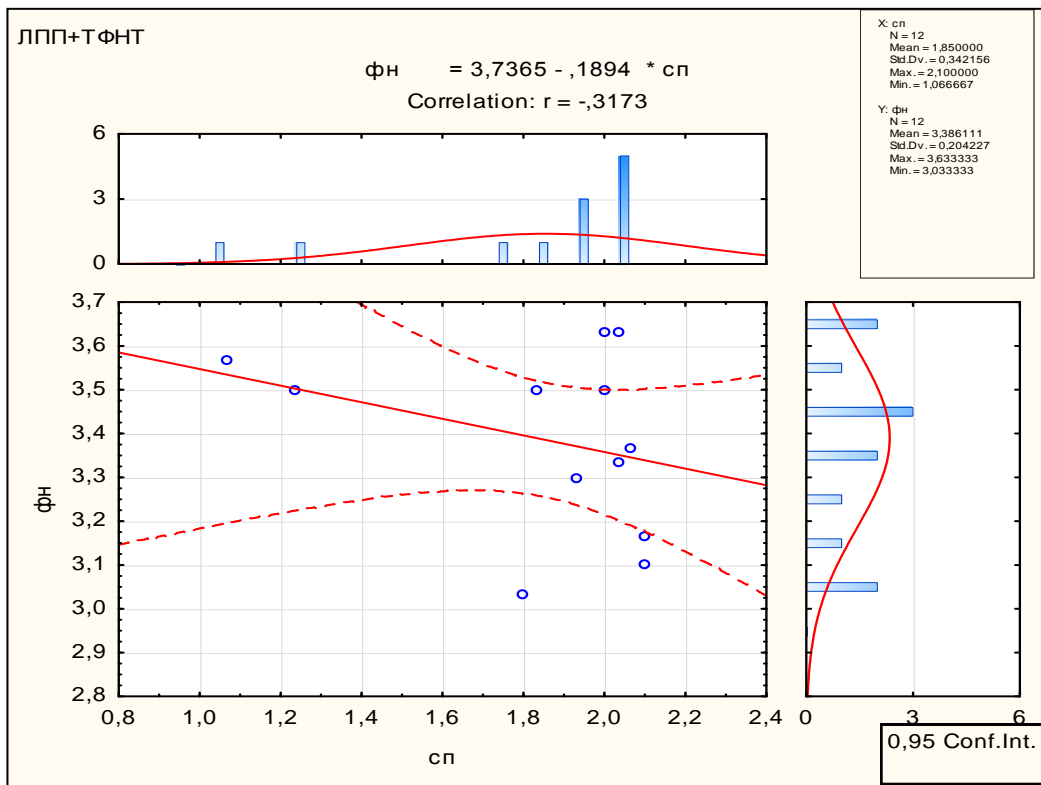


Рисунок Д.8 — Діаграма розсіяння середніх по групі "ТТФМ" значень ПФ та ПС ЗІК на стандартизованих термінах спостереження

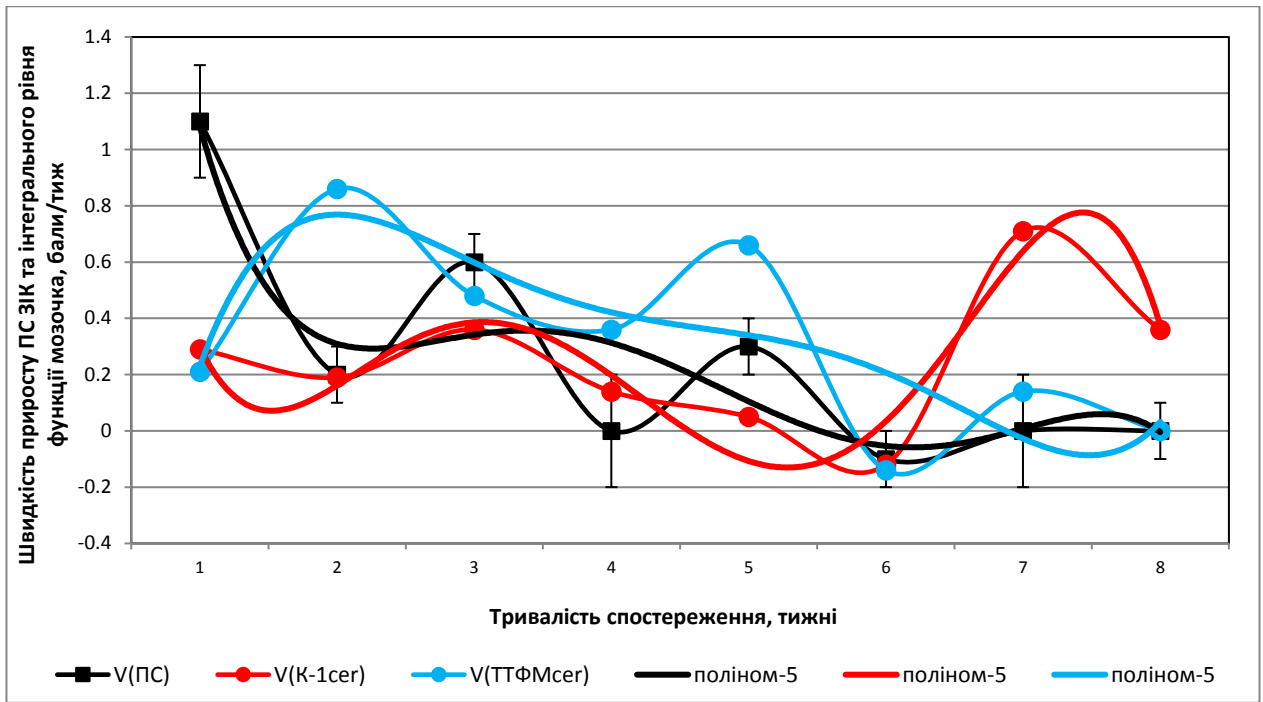


Рисунок Д.9 — Динаміка $V_{ПС}$ групи "ТТФМ" на тлі $V_{ПГ}$ груп "К-1сер" та "ТТФМсер"; наведено лінії тренду (поліномальна апроксимація даних, коефіцієнт міри полінома — 5)

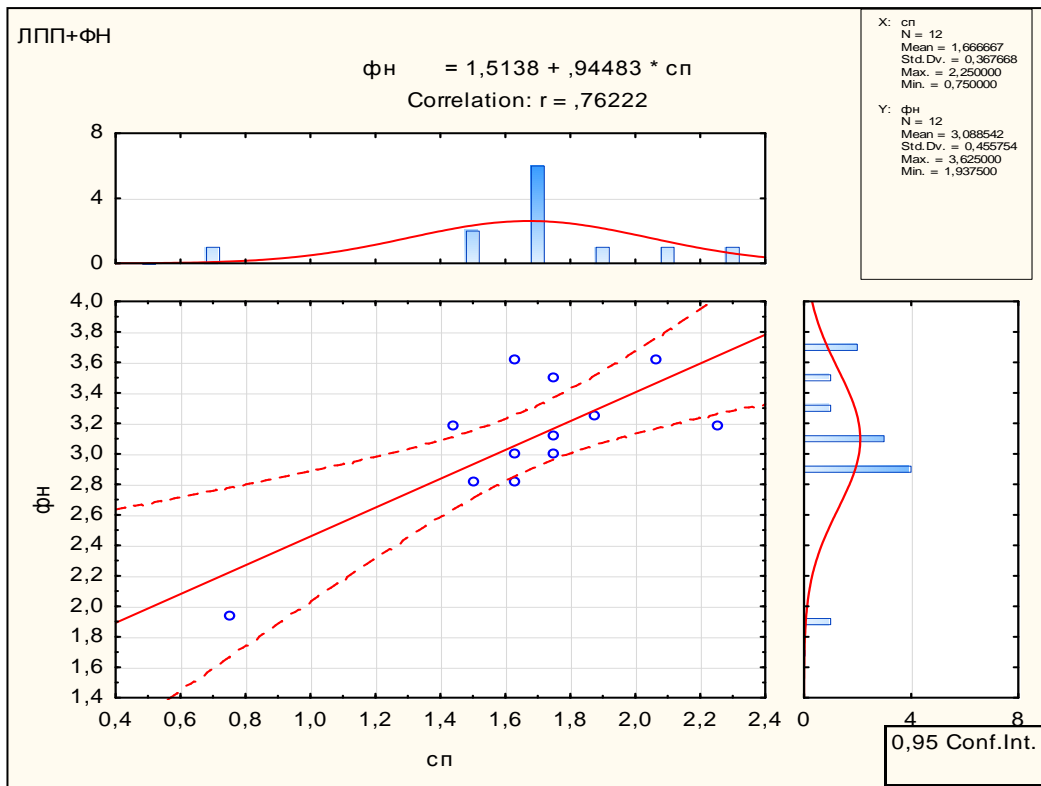


Рисунок Д.10 — Діаграма розсіяння середніх по групі "ТТФН" значень ПФ та ПС ЗІК на стандартизованих термінах спостереження

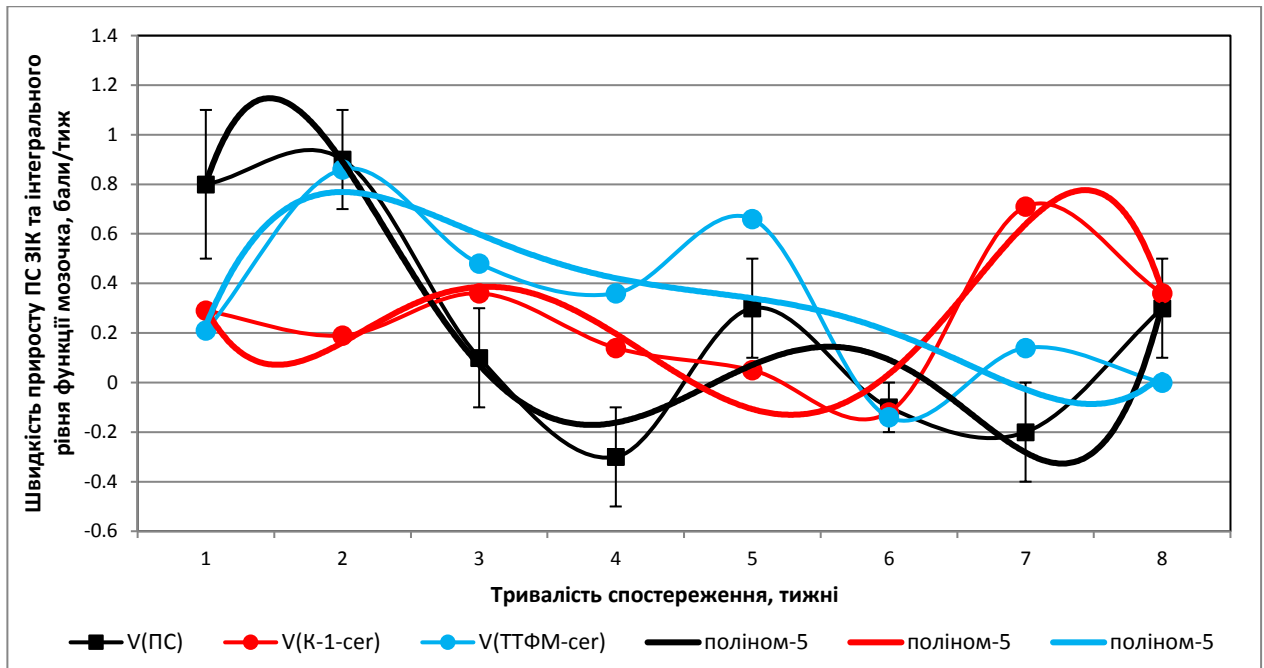


Рисунок Д.11 — Динаміка V_{PS} групи "ТТФН" на тлі $V_{ПГ}$ груп "К-1СЕР" та "ТТФМСЕР"; наведено лінії тренду (поліномальна апроксимація даних, коефіцієнт міри полінома — 5)

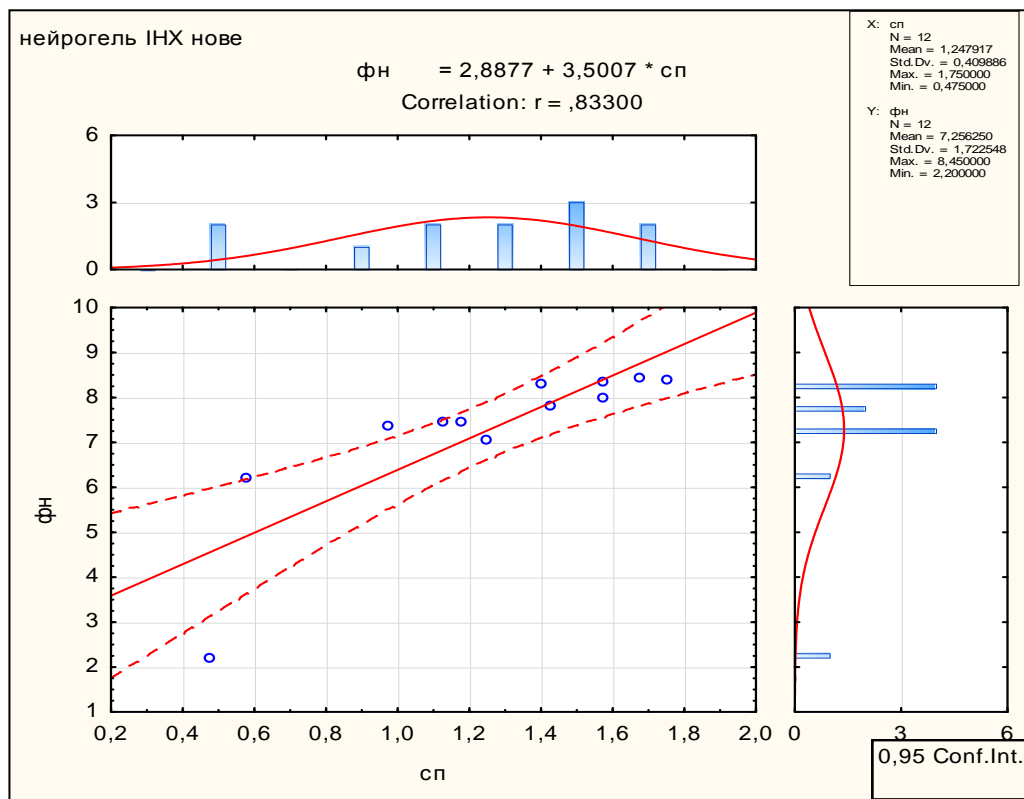


Рисунок Д.12 — Діаграма розсіяння середніх по групі "NG" значень ПФ та ПС ЗІК на стандартизованих термінах спостереження

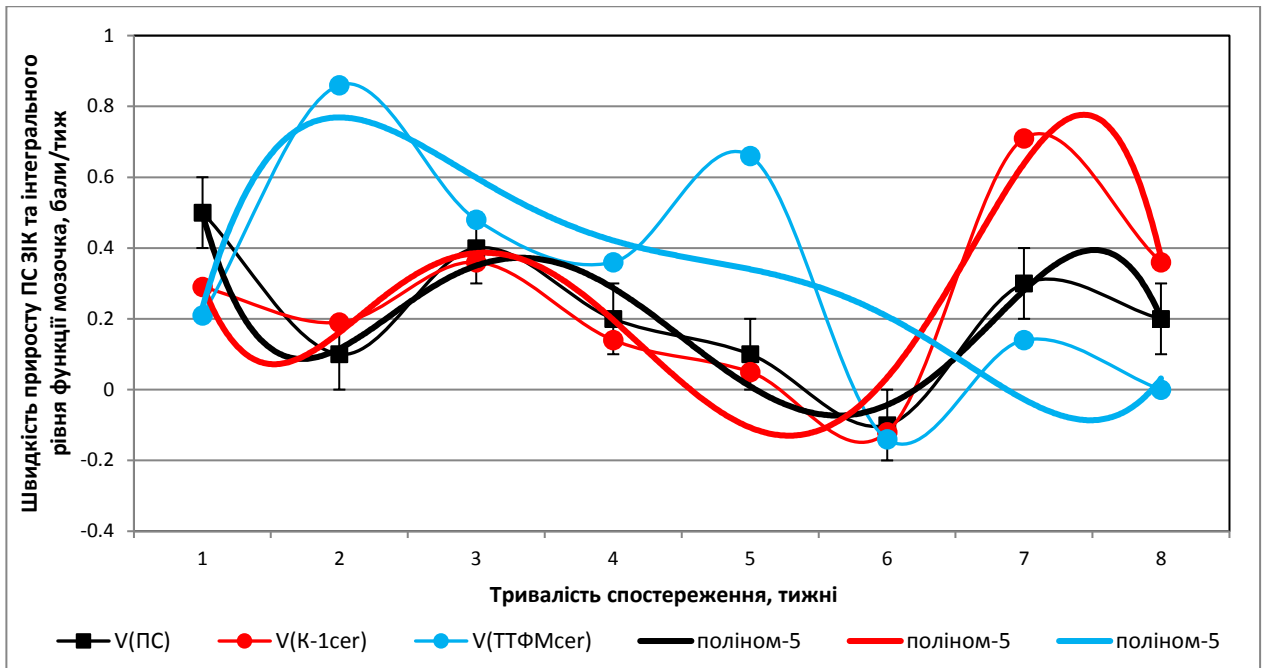


Рисунок Д.13 — Динаміка V_{PS} групи "NG" на тлі V_{PG} груп "K-1CER" та "TTFM_{CER}"; наведено лінії тренду (поліномальна апроксимація даних, коефіцієнт міри полінома — 5)

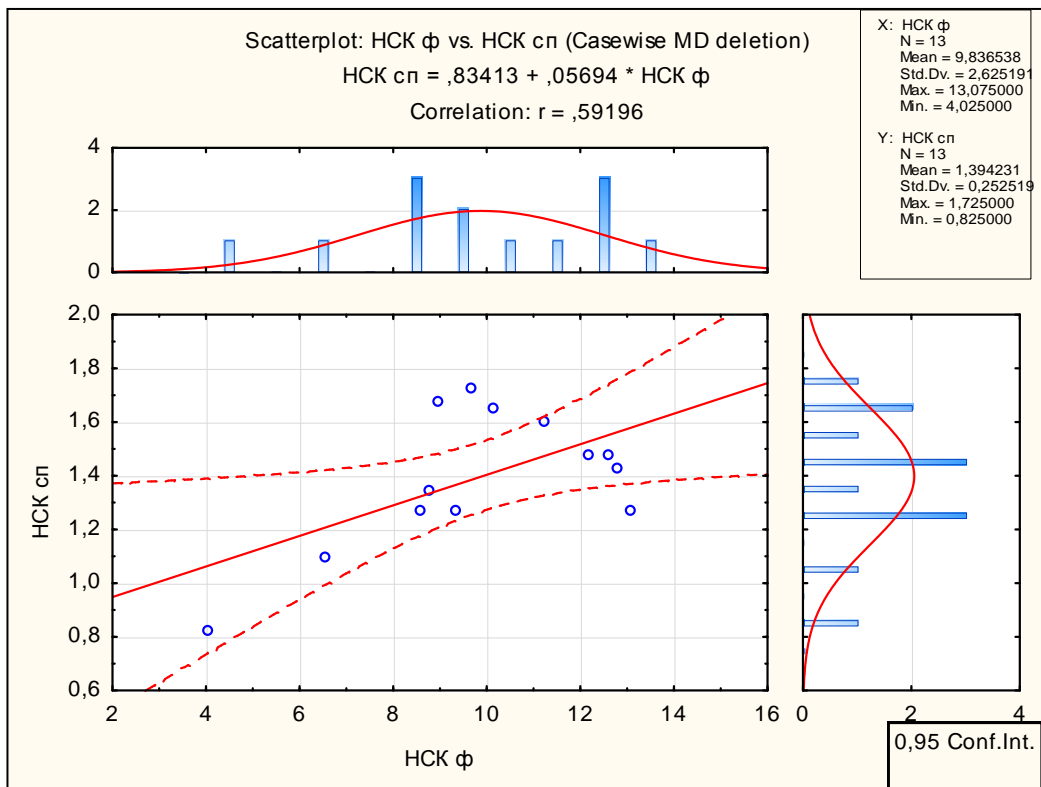


Рисунок Д.14 — Діаграма розсіяння середніх по групі "NG+НСК" значень ПФ та ПС ЗІК на стандартизованих термінах спостереження

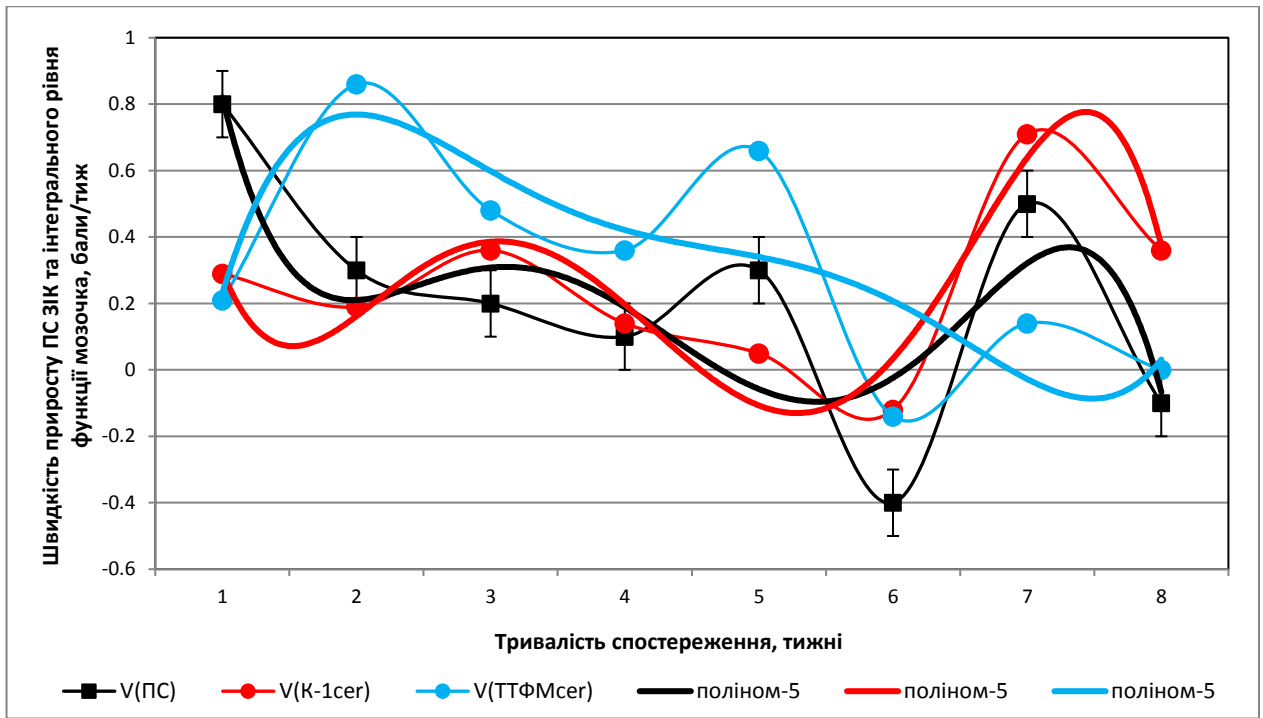


Рисунок Д.15 — Динаміка $V_{ПС}$ групи "NG+HCK" на тлі $V_{ПГ}$ груп "K-1CER" та "ТТФМСЕР"; наведено лінії тренду (поліномальна апроксимація даних, коефіцієнт міри полінома — 5)

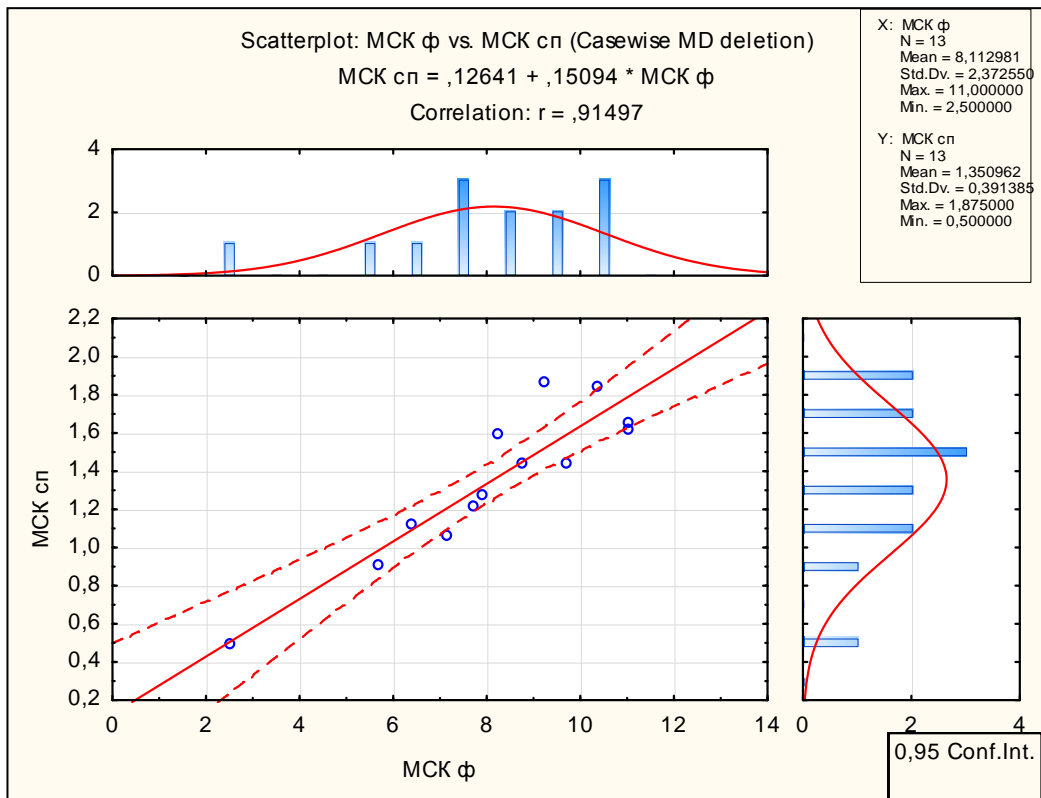


Рисунок Д.16 — Діаграма розсіяння середніх по групі "NG+HCK" значень ПФ та ПС ЗІК на стандартизованих термінах спостереження

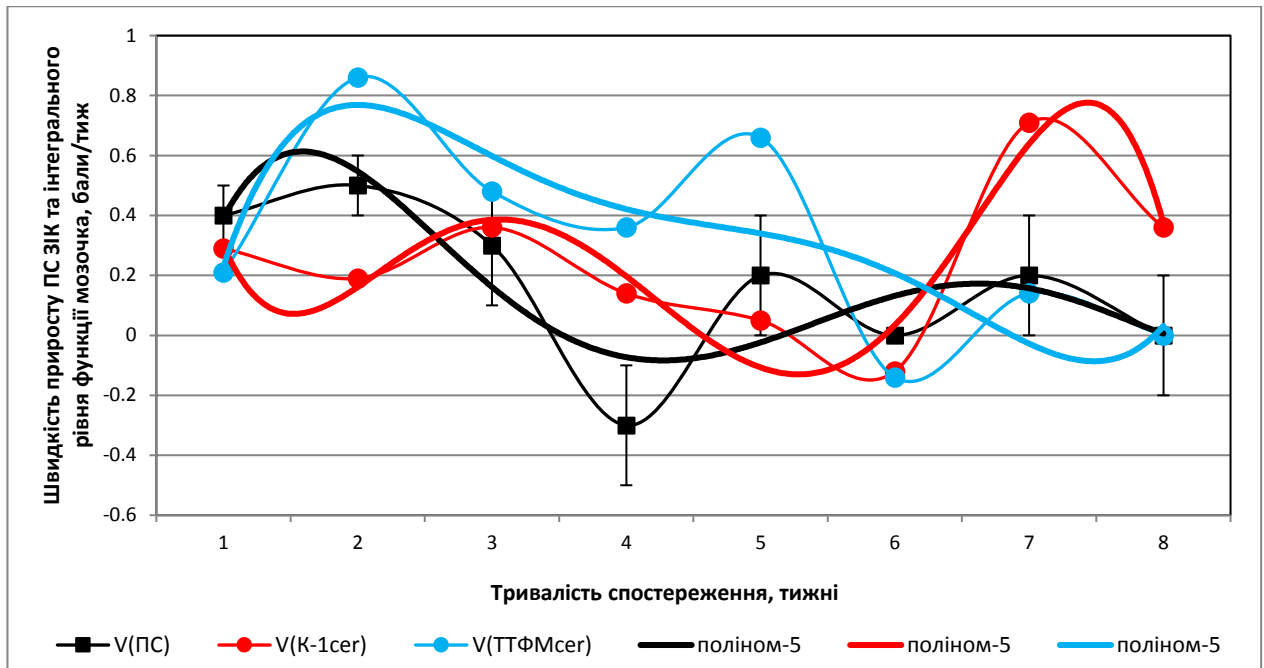


Рисунок Д.17 — Динаміка $V_{пс}$ групи "NG+HCK" на тлі $V_{пг}$ груп "К-1сer" та "ТТФМсer"; наведено лінії тренду (поліномальна апроксимація даних, коефіцієнт міри полінома — 5)

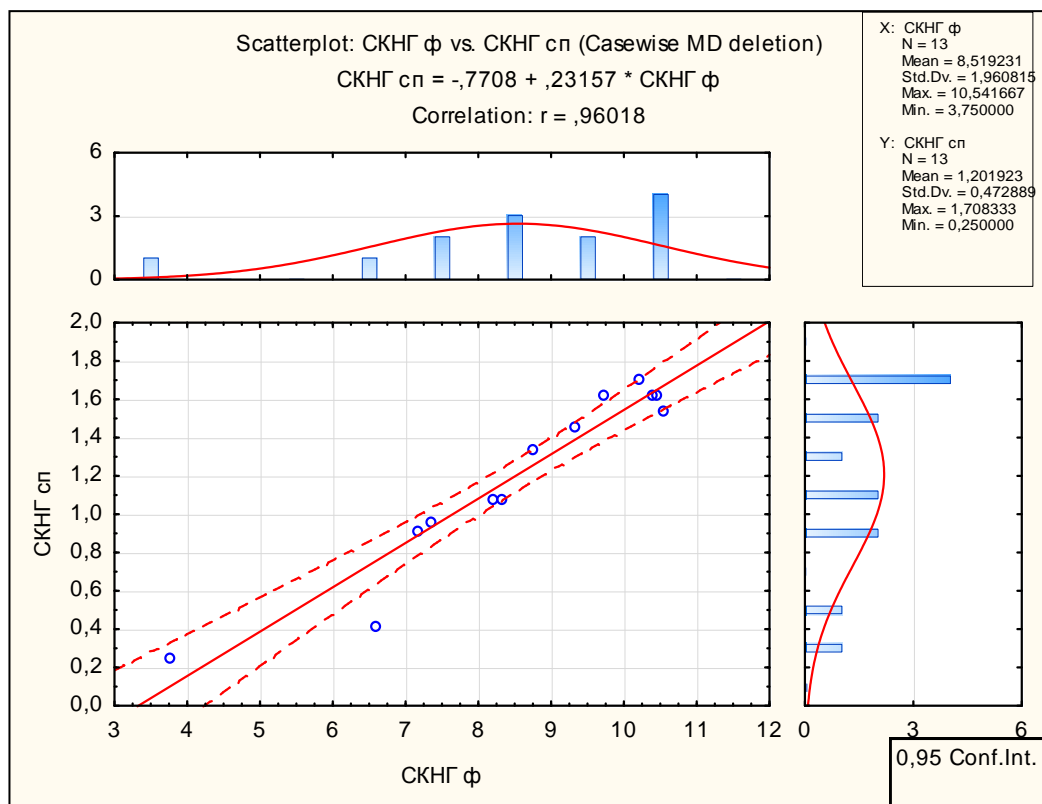


Рисунок Д.18 — Діаграма розсіяння середніх по групі "NG+HCK" значень ПФ та ПС ЗІК на стандартизованих термінах спостереження

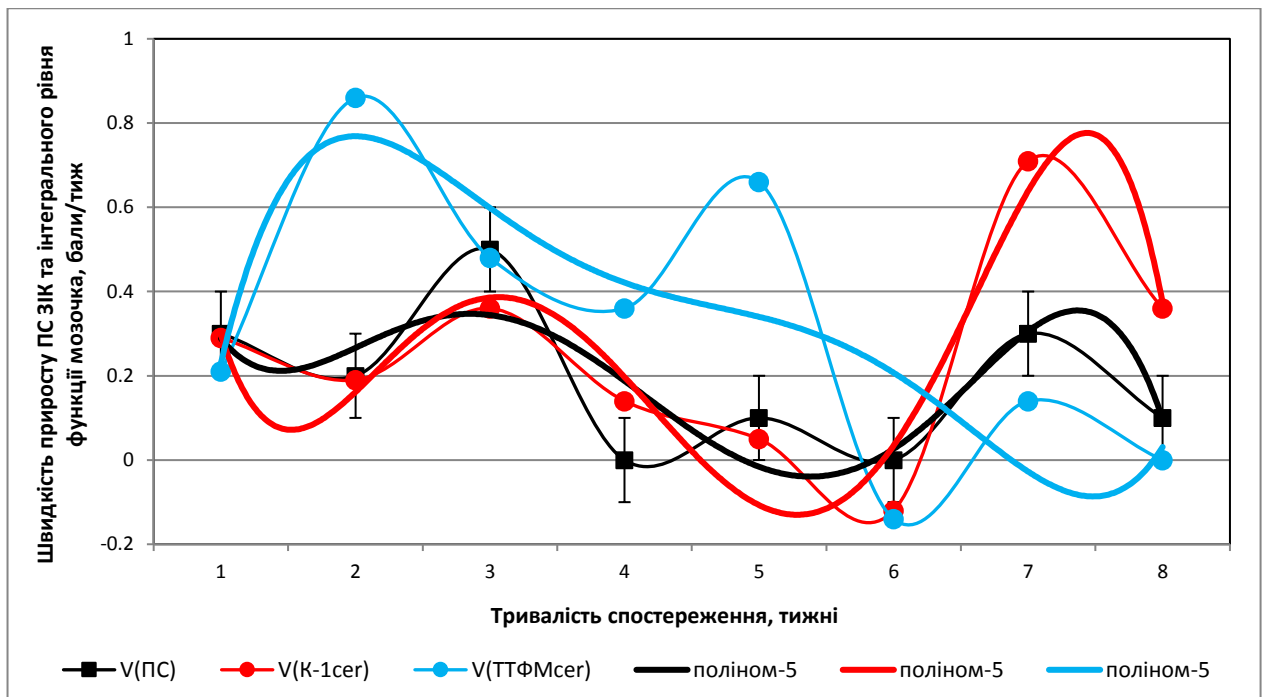


Рисунок Д.19 — Динаміка $V_{ПС}$ групи "NG+HCK" на тлі $V_{ПГ}$ груп "K-1CER" та "TTФМСER"; наведено лінії тренду (поліномальна апроксимація даних, коефіцієнт міри полінома — 5)

Додаток Е

Співпредставлення динаміки ПФ ЗІК, ПС ЗІК, а також $V_{\text{ПФ}}$, $V_{\text{ПС}}$ та $a_{\text{ПФ}}$, $a_{\text{ПС}}$ у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження

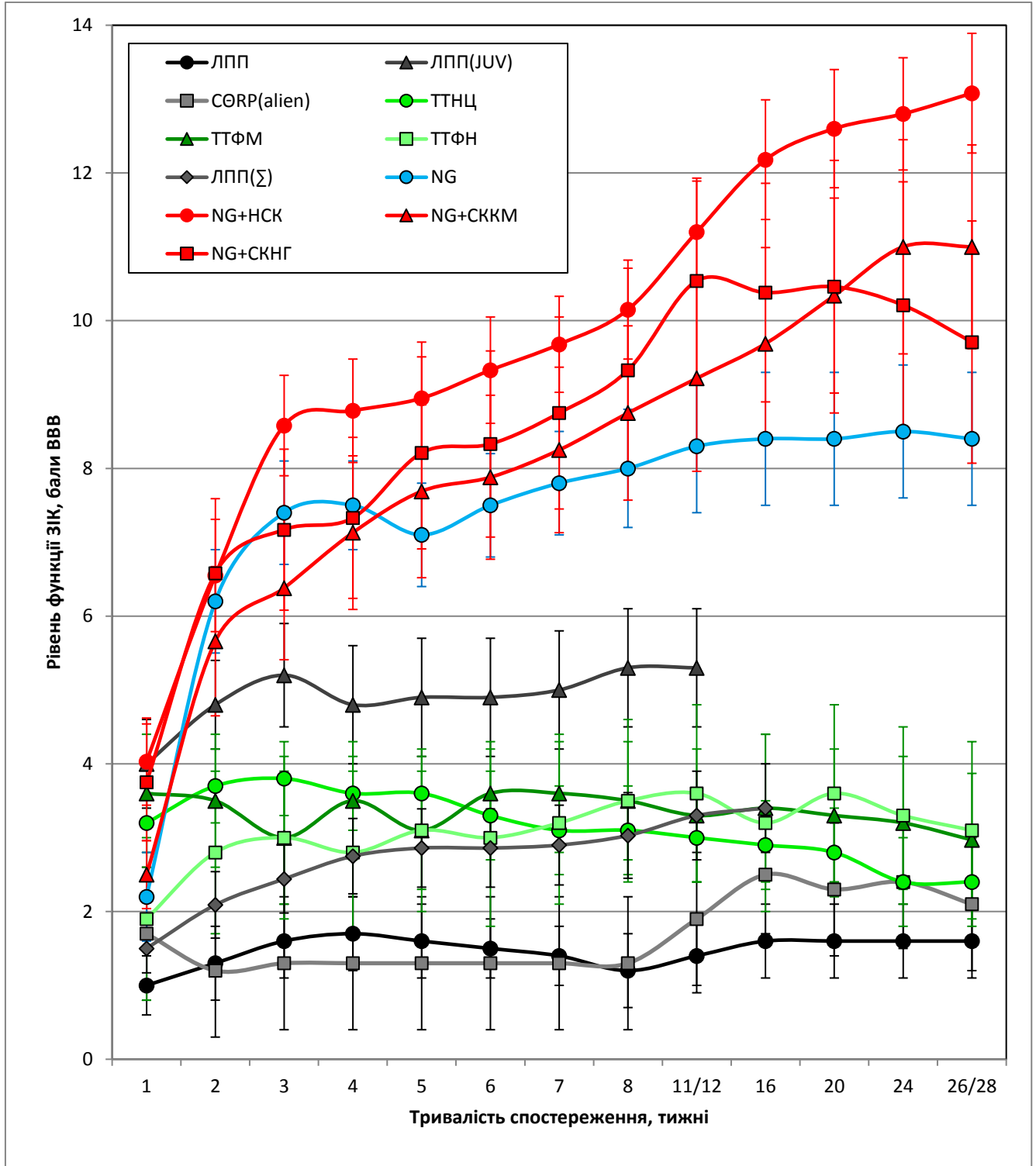


Рисунок Е.1 — Динаміка ПФ ЗІК основних експериментальних груп впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

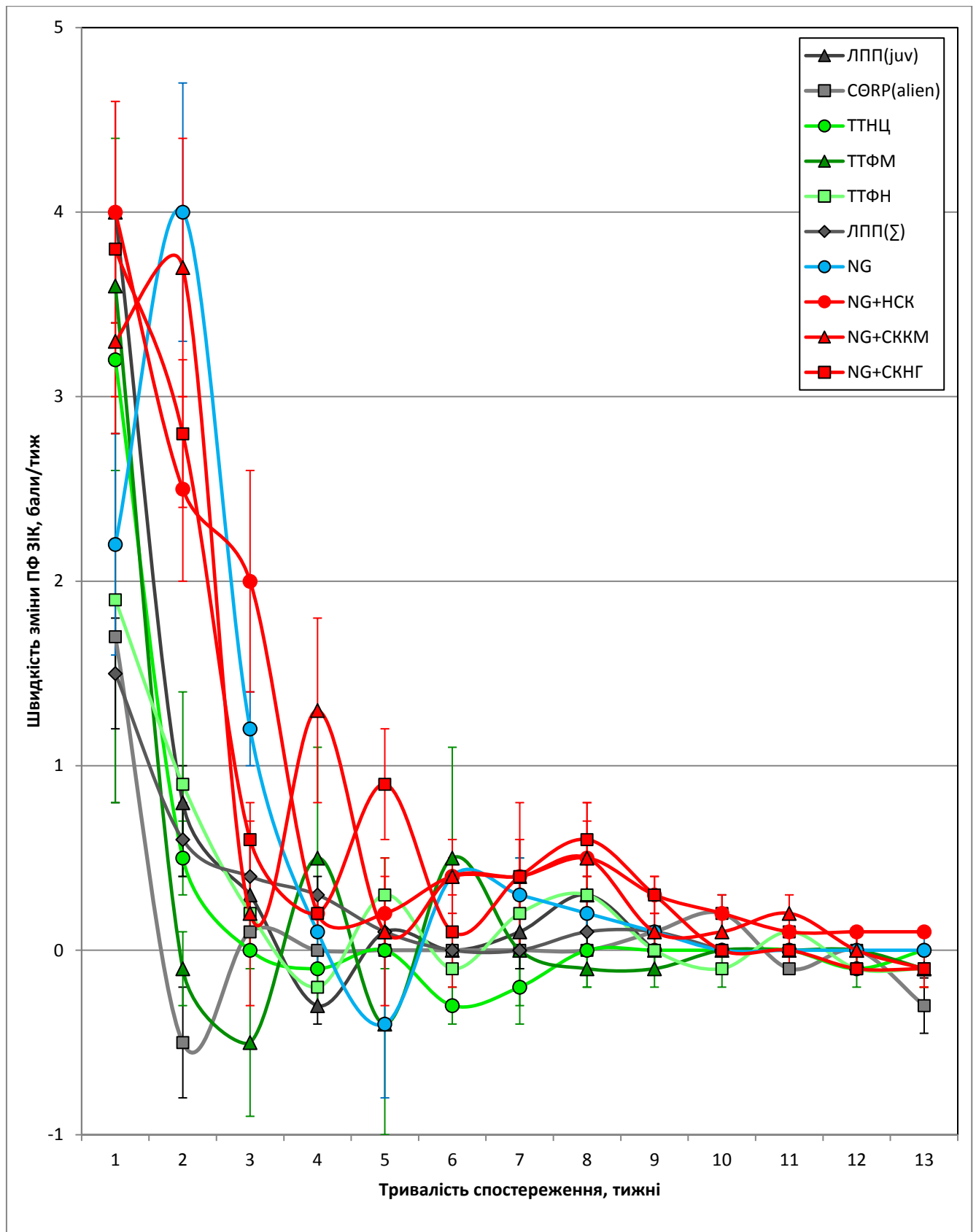


Рисунок Е.2 — Динаміка середнього $V_{\text{ПФ}}$ у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

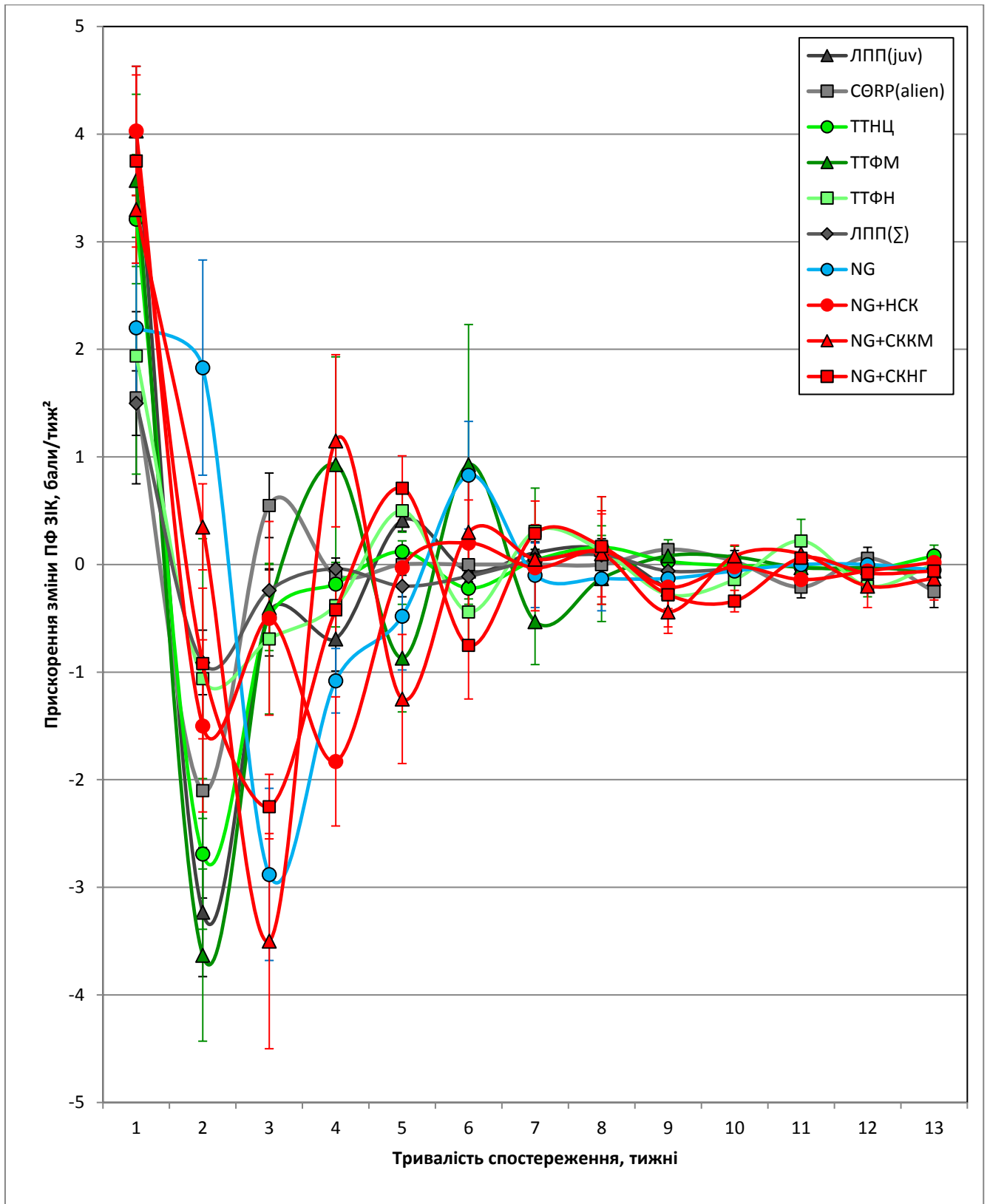


Рисунок Е.4 — Динаміка а_{FF} у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

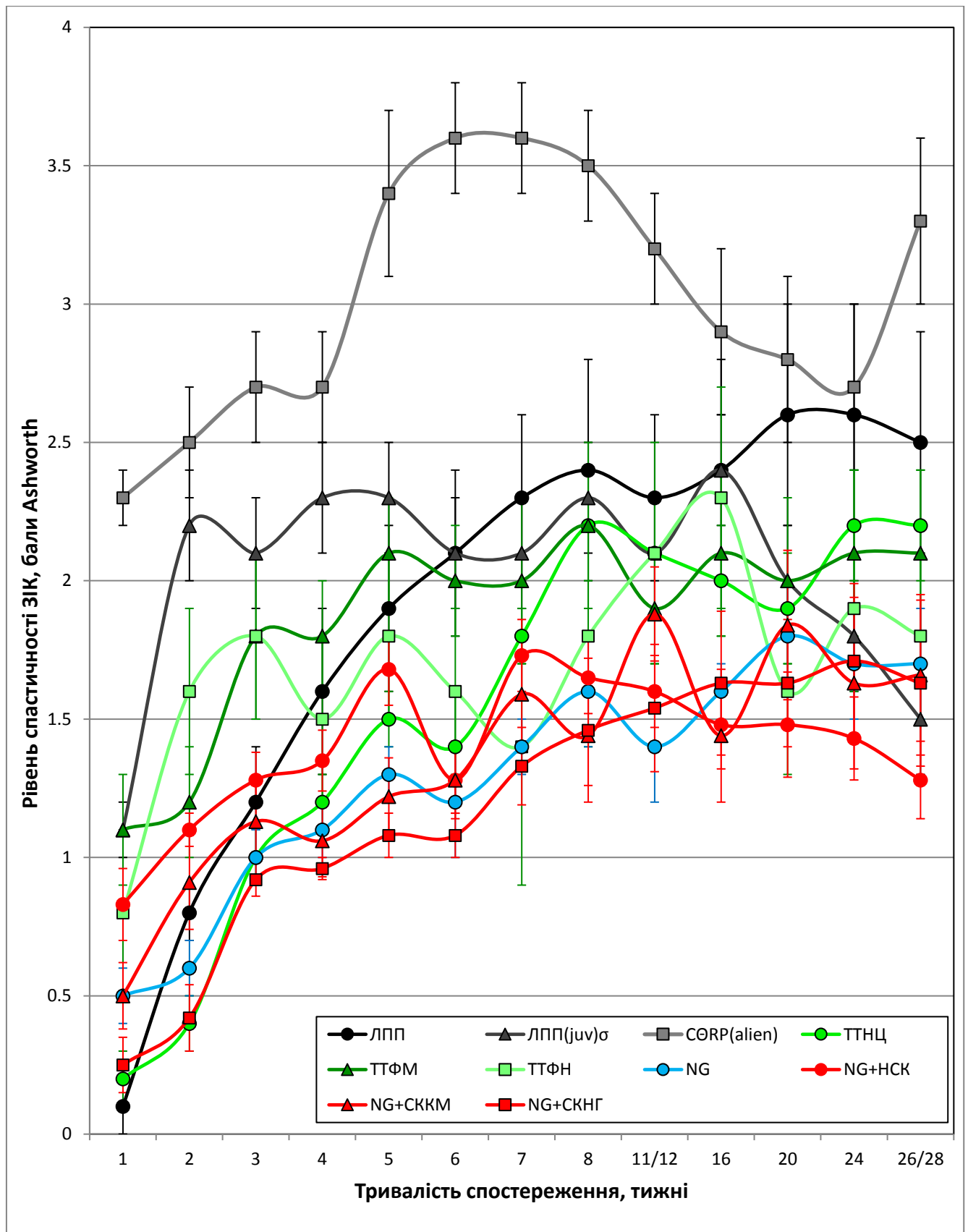


Рисунок Е.5 — Динаміка ПС ЗІК у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

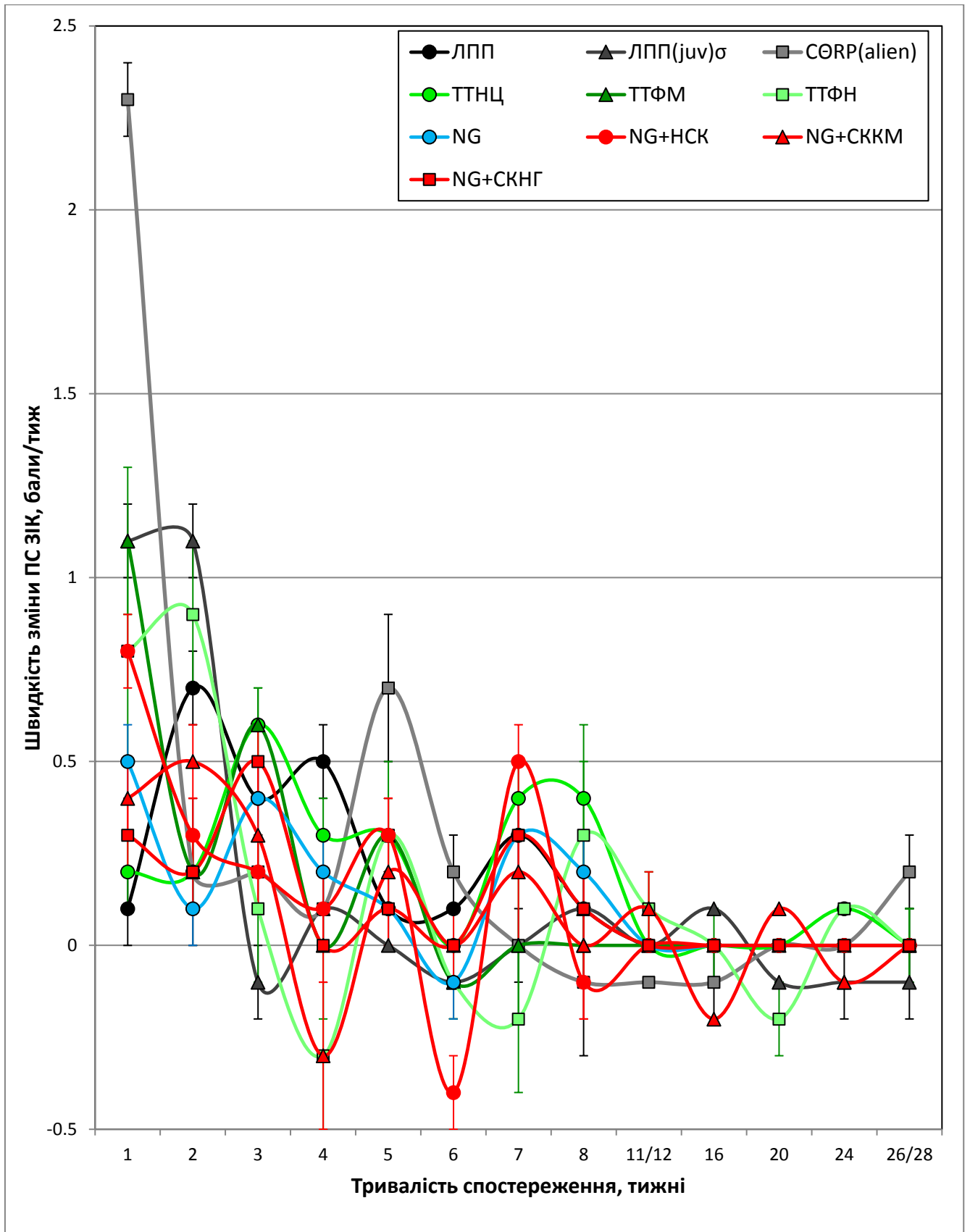


Рисунок Е.6 — Динаміка $V_{\text{ПС}}$ у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

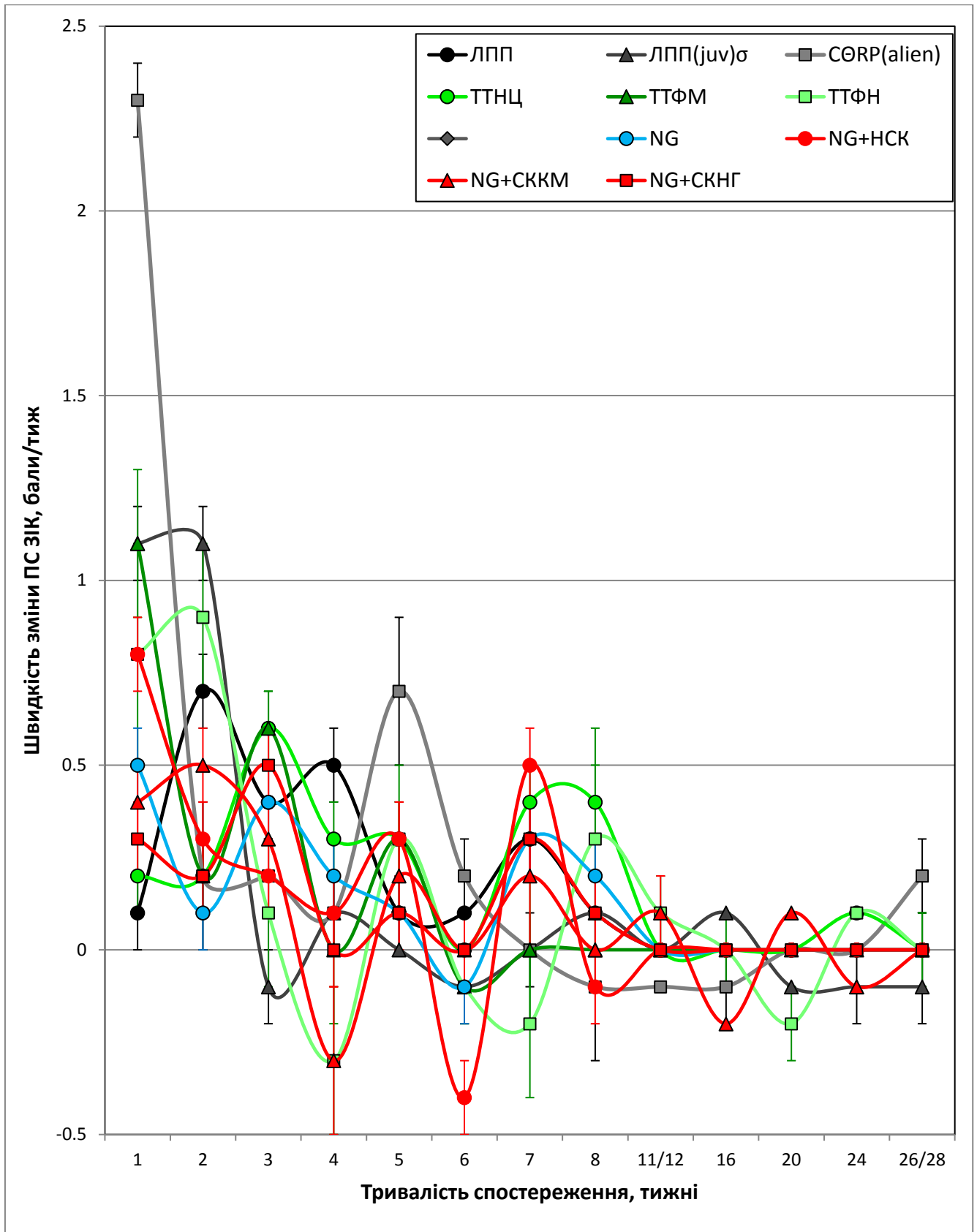


Рисунок Е.7 — Динаміка апс у експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою)

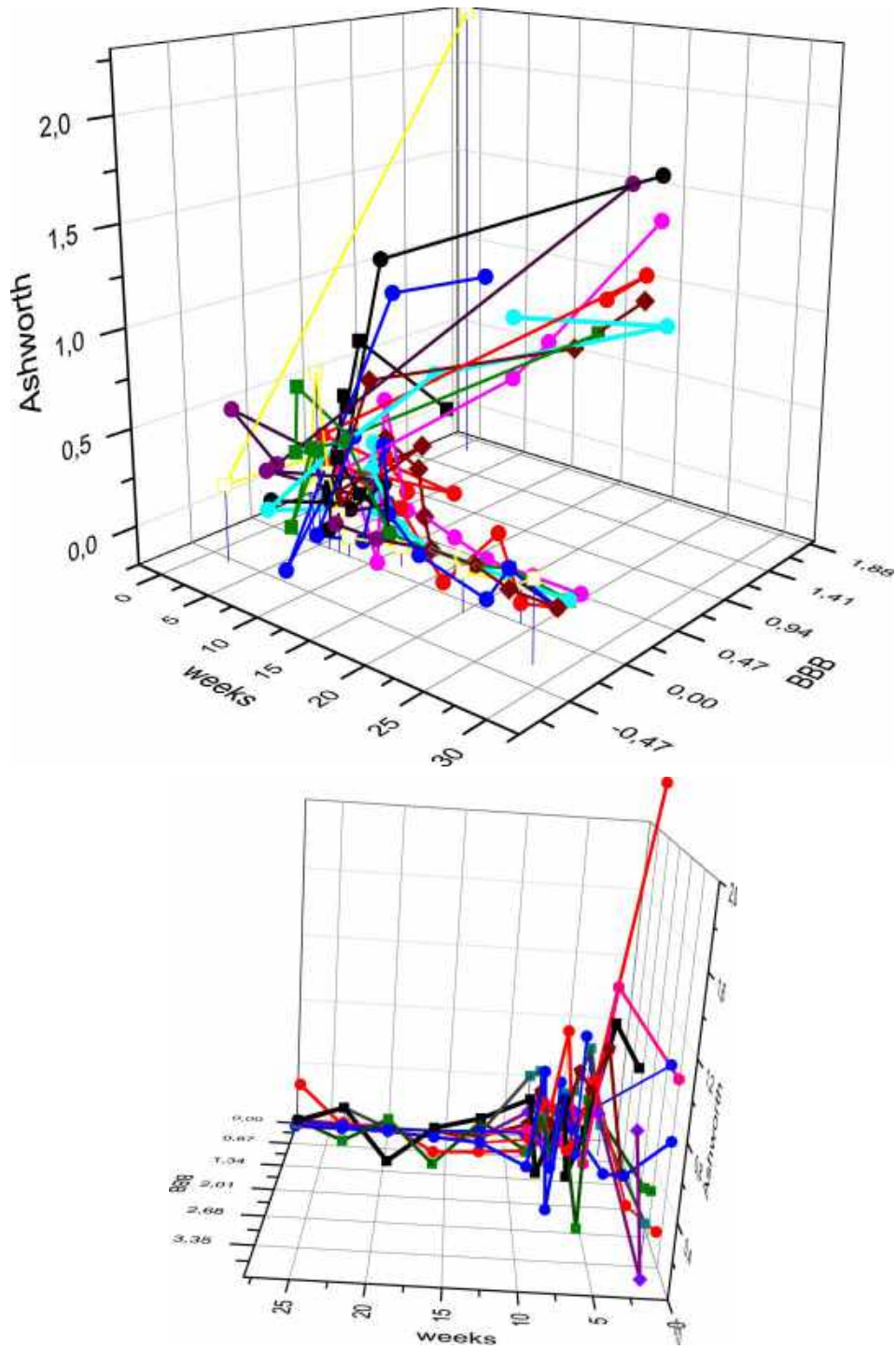


Рисунок Е.8 — Комплексне представлення динаміки $V_{\text{ПФ}}$ (горизонтальна вісь, BBB) та $V_{\text{ПС}}$ (вертикальна вісь, $Ashworth$) впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; тижні, *weeks*)

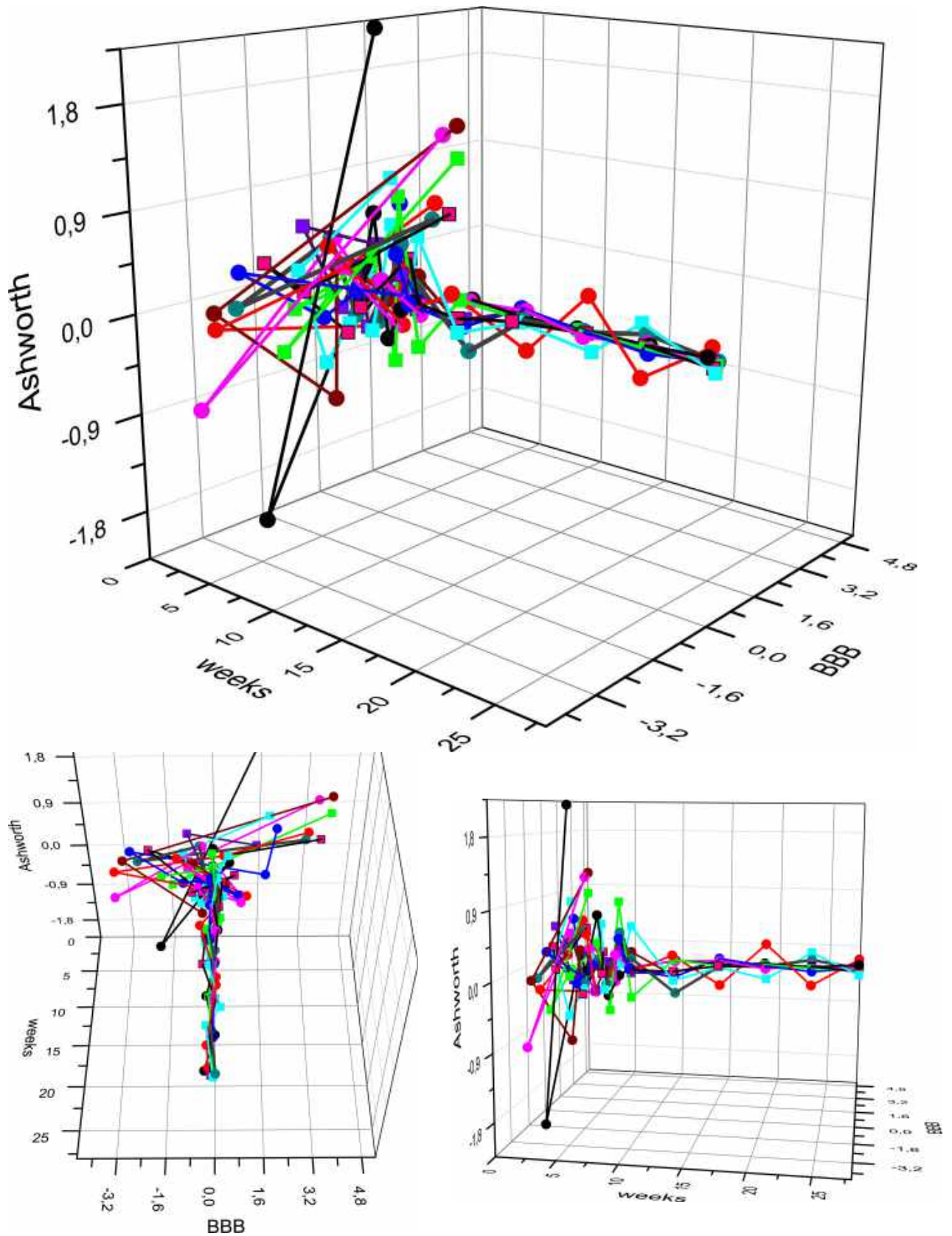


Рисунок Е.9 — Комплексне представлення динаміки **апф** (горизонтальна вісь, *BBB*) та **апс** (вертикальна вісь, *Ashworth*) впродовж загального періоду спостереження (згідно зі стандартизованою часовою шкалою; тижні, *weeks*)

Додаток Ж

Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

1. Цымбалюк ВИ, Семенова ВМ, Медведев ВВ. Биология обволакивающих обонятельных глиоцитов *in vivo* и *in vitro*. Клеточные культуры: Информационный бюллетень. 2008;23:12-23.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні тексту, підготовці статті до друку)

2. Цымбалюк ВИ, Семенова ВМ, Медведев ВВ. Потенциальная эффективность обволакивающих обонятельных глиоцитов в восстановительном лечении поражений спинного мозга и периферических нервов. Клеточные культуры: Информационный бюллетень. 2009;24:34-40.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні тексту і підготовці статті до друку)

3. Цимбалюк ВІ, Семенова ВМ, Сенчик ЮЮ, Медведев ВВ. Патоморфологічні характеристики моделі дозованого травматичного ушкодження півкулі мозочку в експерименті. Український нейрохірургічний журнал. 2010;1:24-9.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, участі у проведенні оперативних втручань, узагальненні результатів, підготовці статті до друку)

4. Цымбалюк ВИ, Медведев ВВ. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница: Нова Книга; 2010. 944 с.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні тексту, формуванні ілюстративного матеріалу, підготовці монографії до друку)

5. Цимбалюк ВІ, Медведев ВВ. Нейрогенні стовбурові клітини у неврології та нейрохірургії. Журнал НАМН України. 2011;17(1):76-80.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні тексту і підготовці статті до друку)

6. Цимбалюк ВІ, Лісяний МІ, Гнедкова ІО, Любич ЛД, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Дослідження імунних реакцій при моделюванні дозованого травматичного пошкодження півкулі мозочка у щурів та трансплантації алогенних НСК-вмісних тканин. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 2012;1:3-15.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, участі у оперативних втручаннях, узагальненні отриманих результатів, написанні вступної частини статті, обговоренні висновків, підготовці статті до друку)

7. Семенова ВМ, Любич ЛД, Стайно ЛП, Медведєв ВВ, Егорова ДМ. Сравнительное изучение способности к дифференцировке культивируемых нейральных стволовых клеток из ольфакторной луковицы человека. Клеточные культуры: Информационный бюллетень. 2013;29:23-35.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, вилученні матеріалу для культуральних досліджень, узагальненні отриманих результатів, форматуванні ілюстративного матеріалу, написанні вступної частини, фрагментів основної частини та обговорення, підготовці статті до друку)

8. Цимбалюк ВІ, Лісяний МІ, Семенова ВМ, Медведєв ВВ, Любич ЛД, Сенчик ЮЮ, Васлович ВВ, Молотковець ВЮ. Вплив різних видів нейротрансплантації на перебіг травми мозочка у щурів. Журнал НАМН України. 2013;19(2):171-83.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, участі у оперативних втручаннях, узагальненні отриманих результатів, написанні основних частин статті, підготовці статті до друку)

9. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Вплив тканинної нейротрансплантації на відновлення тонуусу скелетних м'язів при механічній травмі мозочка в експерименті. Клітинна та органна трансплантологія. 2013;1:74-86.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, участі у оперативних втручаннях, узагальненні отриманих результатів, написанні і підготовці статті до друку)

10. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у тварин із м'язовою гіпотонією на тлі

експериментального травматичного ураженням мозочка. Наука і практика. 2013;1:59-69.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, участі у оперативних втручаннях, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

11. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Se.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця: Нова Книга; 2013. 272 с.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, участі у оперативних втручаннях, узагальненні отриманих даних, формуванні ілюстративного матеріалу, підготовці монографії до друку)

12. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Величко ОМ, та ін. Модель пересічення половини поперечника спинного мозку. Частина I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості. Український нейрохірургічний журнал. 2016;2:18-27.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

13. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Сулій ЛМ, Татарчук ММ, та ін. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. Частина II. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром. Український нейрохірургічний журнал. 2016;3:9-17.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції та спастичності паретичної кінцівки, регіонарного больового синдрому, участі в електронеурографічному дослідженні, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

14. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Ямінський ЮЯ, Сенчик ЮЮ, та ін. Клініко-морфологічні особливості моделі відкритої

проникної травми спинного мозку з тривалим перебуванням стороннього тіла у хребтовому каналі. Український нейрохірургічний журнал. 2016;4:16-25.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції та спастичності паретичної кінцівки, регіонарного больового синдрому, участі в електронейроміографічному дослідженні, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

15. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Ямінський ЮЯ, Сенчик ЮЮ, та ін. Тривала персистенція біосумісного стороннього тіла у хребтовому каналі за відкритої проникної травми спинного мозку: клініко–експериментальні та патоморфологічні особливості. Клінічна Хірургія. 2016;8:64-9.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

16. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ, та ін. Модель відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла у каналі хребта. Синдром посттравматичної спастичності. Клінічна Хірургія. 2016;10:67-71.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції та спастичності паретичної кінцівки, регіонарного больового синдрому, участі у електронейроміографічному дослідженні, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

17. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Гридїна НЯ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. Український неврологічний журнал. 2016;3:59-65.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

18. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Гридїна НЯ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ, та ін. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку в експерименті. Український неврологічний журнал. 2016;4:59-66.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу спастичності паретичної кінцівки, участі у електронейроміографічному дослідженні, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

19. Козьявкін ВІ, Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Драгунцова НГ. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGel™, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):83-9.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції та спастичності паретичної кінцівки, регіонарного больового синдрому, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

20. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Дичко СМ. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. Наука і практика. 2016;1–2:104-15.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, участі у електронейроміографічному дослідженні, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

21. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки щура після спінальної травми. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;6:13-9. *(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)*
22. Медведєв ВВ. Варіативність кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різного перебігу відновного процесу на моделі спінальної травми. Шпитальна Хірургія. 2016;4:21-6.
23. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на динаміку синдрому спастичності після спінальної травми в експерименті. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;7:20-6. *(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу рівня спастичності паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)*
24. Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Драгунцова НГ, Дичко СМ, Цимбалюк ВІ. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на відновлення локомоторної функції задньої кінцівки при травмі спинного мозку у щура. Клітинна та органна трансплантологія. 2016;4(2):168-74. *(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)*
25. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козявкін ВІ, Драгунцова НГ, Нестеренко ДГ. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на відновлення рухової функції

спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми. Клінічна Хірургія. 2017;1:64-6.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

26. Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на відновлення рухової функції після експериментальної травми спинного мозку. Український нейрохірургічний журнал. 2017;1:11-23.

27. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку. Український неврологічний журнал. 2017;1:65-71.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

28. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на перебіг синдрому посттравматичної спастичності в експерименті. Клінічна Хірургія. 2017;3:44-7.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети, розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу рівня спастичності паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

29. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєва ІГ, Козьявкін ВІ, Галанта ОС, Цюбко ОІ, та ін. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клінічна Хірургія. 2017;4:69-73.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції та спастичності паретичної кінцівки, вилученні матеріалу для молекулярно-генетичного дослідження, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

30. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Козьявкін ВІ, Драгунцова НГ. Вплив імплантації NeuroGel™ у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на перебіг синдрому спастичності після експериментальної травми спинного мозку. Міжнародний неврологічний журнал. 2017;1:12-7.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу рівня спастичності паретичної кінцівки, узагальненні результатів, написанні і підготовці статті до друку)

31. Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку. Український нейрохірургічний журнал. 2017;2:11-21.

32. Медведєв ВВ. Особливості кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різних видів тканинної нейротрансплантації на моделі спінальної травми. Шпитальна Хірургія. 2017;1:51-6.

33. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб лікування забиття гемісфери мозочка шляхом трансплантації фетальної нервової тканини (мозочка). Патент України на корисну модель №92562. 2014 серп. 26.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту)

34. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб лікування

забиття мозочка шляхом трансплантації тканини нюхової цибулини. Патент України на корисну модель №92523. 2014 серп. 26.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту)

35. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб лікування забиття мозочка шляхом трансплантації тканини фетальної нирки. Патент України на корисну модель №92519. 2014 серп. 26.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту)

36. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб забору тканини кісткового мозку із стегнової кістки експериментальних тварин. Патент України на корисну модель №92521. 2014 серп. 26.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту)

37. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб моделювання травми спинного мозку щура шляхом половинного його розрізу у нижньогрудному відділі. Патент України на корисну модель №92522. 2014 серп. 26.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту)

38. Хохлов ОГ, Медведєв ВВ, Дмитерко ІП, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб моделювання відкритої проникаючої дозованої спино-мозкової травми у експериментальних тварин. Патент України на корисну модель №92561. 2014 серп. 26.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту)

39. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ, Молотковець ВЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб повного перетину спинного мозку щура у верхньокрижовому відділі. Патент України на корисну модель №92520. 2014 серп. 26.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту)

40. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ; ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", патентовласник. Спосіб моделювання синдрому мозочкової гіпотонії у експериментальних тварин. Патент на корисну модель №99511. 2015 черв. 10.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту)

41. Семенова ВМ, Медведєв ВВ, Стайно ЛП. Исследование мультипотентных свойств нейроклеток субвентрикулярной зоны эмбрионального мозга в условиях культивирования. Матеріали конференції «Новые криобиотехнологии для решения фундаментальных и прикладных проблем медицины»; 2008 лист. 26-28; Україна, Харків: Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Проблемы криобиологии. 2008;18(3):325-7. Заочна участь, публікація у збірнику матеріалів.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні фрагментів тексту і підготовці роботи до друку)

42. Цимбалюк ВІ, Семенова ВМ, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Патоморфологічні характеристики моделі дозованого травматичного ушкодження півкулі мозочку в експерименті. Матеріали наук.-практ. конф. нейрохірургів України за участю НДІ нейрохірургії ім. М.Н. Бурденка РАМН "Проблеми реконструктивної та відновної нейрохірургії"; 2010 жовт. 7-8; АР Крим, Партеніт. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2010, с. 65. Заочна участь, публікація у збірнику матеріалів.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, участі у оперативних втручаннях, узагальненні результатів)

43. Цимбалюк ВІ, Лісяний МІ, Семенова ВМ, Медведєв ВВ, Любич ЛД, Васлович ВВ, та ін. Вплив трансплантації фетальної нервової тканини та трансплантації тканини нюхової цибулини зрілого мозку на перебіг травми мозочка в експерименті. В: Сборник научных трудов II Всеукраинской научн.-практ. конф. с межд. участием «Вейновские чтения в Украине»; 2012 трав. 23-24; Киев. Киев: Украинская ассоциация по изучению боли; 2012. с. 36-7. Заочна участь, публікація у збірнику матеріалів.

(Особистий внесок здобувача полягає в участі у оперативних втручаннях, узагальненні отриманих результатів, підготовці тез до друку)

44. Семенова ВМ, Цимбалюк ВІ, Сенчик ЮЮ, Медведєв ВВ. Експериментально-морфологічне дослідження впливу нейротрансплантації на перебіг травматичного пошкодження гемісфери мозочка щурів. В: Конференція нейрохірургів України. Тези доповідей; 2012 вер 26-27; Київ. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2012. с. 32. Заочна участь, публікація у збірнику матеріалів.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, участі у оперативних втручаннях, узагальненні результатів, підготовці тез до друку)

45. Gridina N, Zolotoverkh A, Velychko O, Medvedjev V, Semenova V, Vaslovych V, et al. Use of the bone mesenchymal cells transplantation at the experimental traumatic brain injury and local cerebral ischemia. In: Program Book of 15th World Congress of Neurosurgery «One World, One Neurosurgery»; 2013 Sep 8-13; Seoul, Korea. Seoul: World Federation of Neurosurgical Societies; 2013, FA2028, p. 207. Очна участь, виступ із доповіддю.

(Особистий внесок здобувача полягає у вилученні матеріалу для трансплантаційних втручань, підготовці тез до друку)

46. Копач ОВ, Медведєв ВВ, Хомула ЄВ, Кротов ВВ, Войтенко НВ. Зміни спонтанної електричної активності нейронів драглистої речовини спинного мозку щура при синдромі післятравматичної спастичності. В: Матеріали VI Конгресу Українського товариства нейронаук; 2014 Черв 4-8; Київ. Київ: Українське товариство нейронаук; 2014, с. 75-6. Очна участь, виступ із доповіддю.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, моделюванні травми спинного мозку, моніторингу функції та спастичності, участі в електронейроміографічному дослідженні, узагальненні результатів, підготовці тез до друку)

47. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Біоінженерія під кутом зору нейрохірургії: сьогодення і виклики майбутнього. В: Матеріали V Міжнародного медичного форуму, III Міжнародного науково-практичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України», семінар "Регенеративна медицина: інновації та перспективи"; 2014 Жовт 14-16; Київ. Київ: МОЗ України, НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2014, с. 15. Очна участь, виступ із доповіддю.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні та підготовці тез до друку)

48. Медведєв ВВ, Васильєв РГ, Рибачук ОА, Кротов ВВ, Нестеренко ДГ, Савицька НО, та ін. Вплив імплантації фрагментів гідрогелю NeuroGel™ сумісно з клітинними елементами культури стовбурових клітин нервового гребня на відновлення функцій спинного мозку в експерименті. В: Смоланка ВВ, укладач. Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції «Науковий потенціал молоді — прогрес медицини майбутнього»; 2016 квіт 20-23; Ужгород. Ужгород: Ужгородський національний університет; 2016, с. 147-8. Очна участь, виступ із доповіддю.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, написанні і підготовці тез до друку)

49. Медведєв ВВ, Рибачук ОА, Кротов ВВ, Нестеренко ДГ, Савицька НО, Лазаренко ЮА, та ін. Вплив імплантації фрагментів гідрогелю NeuroGel™ сумісно з клітинними елементами культури нейральних стовбурових клітин на відновлення функцій спинного мозку в експерименті. В: Матеріали V Ювілейного міжнародного медичного конгресу "Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України", семінар "Інноваційні напрямки в

генетичній та регенеративній медицині"; 2016 квіт 19-21; Київ. Київ: МОЗ України, НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2016, с. 132. Очна участь, виступ із доповіддю.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, проведенні оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, написанні і підготовці тез до друку)

50. Kozakevych RB, Petriv TI, Medvediev VV, Rybachuk OA, Vasyliiev RG, Zienkiewicz-Strzalka M. Development of chitosan/gelatin-based scaffolds for nerve tissue engineering. In: Materials of the Neurology and rehabilitation international symposium "Peripheral nerve reconstruction after severe injures"; 2016 may 19-21; Kyiv. Kyiv: National Bogomoletz Medical University; 2016. с. 19-20. Очна участь, виступ із доповіддю.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети дослідження, узагальненні результатів, написанні та підготовці тез до друку)

51. Kozakevych RB, Bolbukh YuM, Tertykh VA, Petriv TI, Medvediev VV, Rybachuk OA, et al. Development of chitosan/carbon nanotubes composites for neural tissue engineering. In: Proceedings of Ukrainian conference with international participation "Chemistry, Physics and Technology of Surface", Workshop "Nanostructured biocompatible / bioactive materials"; 2016 May 17-18; Kyiv. Kyiv: Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS Ukraine; 2016. p. 172. Очна участь, виступ із доповіддю.

(Особистий внесок здобувача полягає у формулюванні мети дослідження, узагальненні результатів, підготовці тез до друку)

52. Медведєв ВВ. Вплив деяких видів традиційної нейротрансплантації на перебіг експериментальної травми спинного мозку. В: Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи». Кам'янець-Подільський, Програма, Тези доповідей; 2016 вер 15-16; Кам'янець-Подільський, Україна. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2016. с. 81. Заочна участь, публікація у збірнику матеріалів.