

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

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

Меліков Зія Каміл огли

УДК: 616.833.58–001–089–003.93:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ
**ВПЛИВ ІНТРАТЕКАЛЬНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ
СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА ПЕРЕБІГ ВІДНОВНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ
ТРАВМІ СІДНИЧОГО НЕРВА В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Меліков З.К.

Науковий керівник:
Медведєв Володимир Вікторович
д-р мед. наук, професор

Київ — 2025

АНОТАЦІЯ

Меліков З.К. Вплив інтратекальної трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин на перебіг відновного процесу при травмі сідничого нерва в експерименті. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». — Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2025.

Актуальність теми. Травма периферичного нерва (ТПН) — один із типових видів ушкодження нервової системи, з виразними розладами рухової функції, чутливості і хронічним болем (*Houdek, Shin, 2015; Bateman et al., 2024*). Невелика частота ТПН у мирний час (*Melikov, Medvediev, 2024; Zaidman et al., 2024*) зростає під час бойових дій (*Tsybaliuk et al., 2015, 2021*), де цей вид травми поєднується з ураженням судин і кісток кінцівок (*Muss et al., 2024*), що істотно погіршує результати лікування (*Tsybaliuk et al., 2015, 2021; Strafun et al., 2018*).

Зважаючи на вікову, статеву і топографо-анатомічну специфіку ТПН (*Bergmeister et al., 2020; Zaidman et al., 2024*), хірургічний характер її лікування і потребу у тривалій реабілітації (*Bateman et al., 2024; Zaidman et al., 2024*), цей вид патології є фінансово затратним (*Bergmeister et al., 2020; Raizman et al., 2023*).

Не дивлячись на значний регенераційний потенціал нервової системи і прогрес у лікуванні ТПН, його ефективність залишається обмеженою (*Tsybaliuk et al., 2020; Melikov, Medvediev, 2023*), що пов'язано з відсутністю задовільних умов для росту нервових волокон через зону травми (*Harley-Troxell et al., 2023*), вторинною загибеллю нейронів (*Liu, Wang, 2020; Pottorf et al., 2022*), обмеженістю пластичності нейронних мереж (*Li et al., 2021; Shen, 2022*) і доволі швидкою атрофією денервованих м'язів (*Goncharuk et al., 2021, 2023; Lysak et al., 2024*).

Виживанню ушкоджених під час ТПН нейронів і пластичності нейронних мереж мозку можуть сприяти трансплантовані у ліквор мезенхімальні стовбурові

клітини (МСК) — один із видів стромальних стовбурових клітин, здатних продукувати широку палітру підтримувальних і пронейропластичних факторів (Han et al., 2022; Kou et al., 2022; Lopes et al., 2022).

Такий вид відновного лікування ТПН залишається маловивченим (Melikov, Medvediev, 2023; Melikov et al., 2025), що мотивувало виконання цієї дисертаційної роботи.

Дизайн експерименту. Тварини — білі безпородні щури-самці (4-6 міс, 280–380 г). Експериментальні групи: **Sham** — несправжньо-оперовані, хірургічний доступ до сідничого нерва (n=32); **Sect** — перетин сідничого нерва (n=33); **Raph** — перетин + негайний шов сідничого нерва (n=32); **Phys** — перетин + негайний шов сідничого нерва + інтратекальне введення фізіологічного розчину через 13-15 діб (n=31); **DrSC** — перетин + негайний шов сідничого нерва + інтратекальне введення суспензії мультипотентних стромальних стовбурових клітин шкіри дорослої людини через 13-15 діб (n=15); **MSC-UA** — перетин + негайний шов сідничого нерва + інтратекальне введення суспензії мезенхімальних стовбурових клітин пуповинної артерії людини через 13-15 діб (n=16). Максимальний термін спостереження для усіх груп — 24 тиж після основного втручання. Поступове виведення тварин з експерименту для електрофізіологічного і морфологічного дослідження: для груп **Sham**, **Sect**, **Raph** і **Phys** — через 4, 8, 12 і 24 тиж; для груп **DrSC** і **MSC-UA** — через 24 тиж. Джерело стовбурових клітин: артерії пуповини (n=2) людини та зразки шкіри дорослої людини обох статей, отримані шляхом punch-біопсії (n=2). Алгоритм використання стовбурових клітин: первинне виділення, первинне культивування і нарощування, імунофенотипування культури, оцінка остеогенного та адипогенного диференціювання, кріоконсервування, розконсервування, нарощування у культурі до необхідної кількості. Шлях трансплантації: у підпавутинний простір (інтратекально), у велику потиличну цистерну при глибокому знечуленні тварини.

Методи дослідження. Функціонально-анатомічний показник — функціональний індекс сідничого нерва (sciatic functional index, SFI); електронейроміографія (ЕНМГ) — визначення амплітуди і латентності М-

відповіді у триголовому м'язі литки (m. triceps surae) на тлі прямої стимуляції травмованого сідничого нерва; патоморфологічне і морфометричне дослідження — аналіз поздовжніх зрізів сідничого нерва, забарвлених методом імпрегнації сріблом і визначення щільності нервових волокон; імуногістохімічне дослідження — імуногістохімічна ідентифікація нащадків трансплантованих клітин у речовині головного і спинного мозку реципієнтних тварин шляхом визначення експресії β (III)-tubulin, гліального фібрилярного кислого білка, ядерцевого антигену людини, а також шляхом забарвлення ядер флуоресцентним барвником Hoechst; статистичний аналіз — методи описової статистики, критерії Шапіро-Уїлка, Фрідмана, Ст'юдента, Вілкоксона-Манна-Уїтні, Крускала-Уолліса, Стіла-Двасса, гANOVA, Т-критерій Вілкоксона, а також критерій Пірсона і тест рангової кореляції Спірмена. В усіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали вірним, якщо ймовірність протилежного припущення була меншою ніж 0.05 ($p < 0.05$).

Отримані результати.

I. Ефективність інтратекальної трансплантації МСК.

Медіани і середні значення SFI у всіх тварин експериментальних груп через 4 і 24 тиж після втручання складали: у групі **Sham** — -9.6 і -5.7 бала (значення статистично рівновеликі), у групі **Sect** — -79.8 і -96.5 бала (достовірний максимум на 16-му тижні — -70.8 ± 11.5), у групі **Raph** — -73.1 і -48.1 бала (збільшення значуще), у групі **Phys** — -77.9 і -60.3 бала (збільшення значуще), у групі **DrSC** — -64.4 і -42.5 бала (збільшення значуще), у групі **MSC-UA** — -60.4 і -32.7 бала (збільшення значуще).

Значення SFI станом на кінець 24-го тижня спостереження у групі **MSC-UA** істотно відрізнялося від значень груп **Sham**, **Sect**, **Raph** і **Phys**, не відрізняючись від значень групи **DrSC**. Натомість, значення групи **DrSC** на цьому ж терміні відрізнялися від значень груп **Sham**, **Sect** і **Phys**, але не від значень групи **Raph**.

Медіани значень амплітуди М-відповіді через 4 і 24 тиж після втручання склали, відповідно: у вибірках групи **Sham** — 9.9 і 10.0 мВ, у вибірках групи **Sect** — 0.02 і 0.3 мВ, у вибірках групи **Raph** — 2.7 і 9.9 мВ, у вибірках групи **Phys** —

1.9 і 9.4 мВ, а у групах **DrSC** і **MSC-UA** через 24 тиж — 8.3 і 13.3, відповідно. Значення амплітуди М-відповіді через 24 тиж після основного втручання для вибірок груп **Sham**, **Raph**, **Phys** та **DrSC** виявилися статистично рівновеликими, а для вибірок¹ груп **Sham** і **Sect**, **Raph** і **Sect**, **MSC-UA** і **Raph**, **MSC-UA** і **Phys**, **MSC-UA** і **DrSC** — істотно відмінними.

Медіани значень латентного періоду М-відповіді через 4 і 24 тиж після втручання склали: у вибірках групи **Sham** — 1.2 і 1.0 мс, у вибірках групи **Sect** — 6.4 і 3.0 мс, у вибірках групи **Raph** — 1.1 і 1.0 мс, у вибірках групи **Phys** — 1.4 і 1.1 мс а у групах **DrSC** і **MSC-UA** через 24 тиж — 1.2 і 1.0, відповідно. Через 24 тиж після основного втручання значуща різниця виявлена лише при порівнянні значень вибірки групи **Sect** зі значеннями вибірок груп **Sham**, **Raph**, **Phys**, **DrSC** чи групи **MSC-UA**, а також при порівнянні значень вибірки групи **Sham** зі значеннями вибірки групи **Phys** чи групи **DrSC** (але не групи **MSC-UA**).

Значення щільності нервових волокон у дистальному фрагменті досліджуваного нерва через 24 тиж після втручання становили у вибірці групи **Sham** — 119.2 ± 3.5 одиниць/500 мкм, у вибірці групи **Sect** — 24.5 (24.5; 26.2) одиниць/500 мкм, а у вибірці групи **Raph** — 74.5 ± 3.0 одиниць/500 мкм, у групі **DrSC** — 69.0 ± 5.6 одиниць/500 мкм, у групі **MSC-UA** — 70.0 ± 5.4 одиниць/500 мкм. Значення аналізованого показника через 24 тиж після основного втручання у вибірках груп **Sham**, **Sect** і **Raph** — відрізнялись між собою, у вибірках груп **Raph**, **DrSC** і **MSC-UA** — були статистично рівновеликими, але значення груп **DrSC** і **MSC-UA** суттєво відрізнялись від значень вибірок груп **Sham** та **Sect**. Істотну різницю між значеннями показника на різних термінах виявляли лише для групи **Sham**.

Отже, станом на кінець експерименту між значеннями SFI і амплітуди М-відповіді груп **Sham**, **Raph** і **Sect** зберігалася істотна різниця, що свідчить про успішність, але неповноту регенерації сідничого нерва щура на тлі його шовного з'єднання. Інтратекальна ж ксенотрансплантація **MSC-UA**, але не **DrSC**, суттєво покращувала кінцевий функціональний результат відновного процесу за таких

¹ Для груп **DrSC** і **MSC-UA** — груп у цілому.

умов за результатами визначення SFI, амплітуди і латентного періоду М-відповіді.

Нащадки обох видів трансплантованих клітин, найімовірніше, не володіють нейрональним чи астроцитарним фенотипом, причому нащадки MSC-UA, на відміну від нащадків DrSC, через 22 тиж спостереження представлені чисельною популяцією у корі мозочка, у кірковій ділянці рухової іннервації травмованої кінцівки і у гранулярному шарі зубчастої звивини обох півкуль.

II. Методологічні особливості моделі ТПН і дослідження регенераційного процесу.

Через 24 тиж після втручання значення SFI у групах **Raph** і **Sham** істотно відрізняються, однак, значення амплітуди і латентного періоду М-відповіді обох груп статистично рівновеликі. У цьому ж контексті, у групі **Sham** у межах усього періоду спостереження нами виявлено істотні зміни значень SFI, амплітуди і латентного періоду М-відповіді, а також щільності нервових волокон у дистальному фрагменті нерва. У цій же групі, на відміну від груп **Sect** і **Raph**², а також на відміну від когорт, сформованих із тварин вибірок різних груп на кожному з термінів ЕНМГ-дослідження, між індивідуальними значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді виявлено додатну середньої сили кореляцію. У групах **Phys**³, **DrSC** і **MSC-UA** зв'язок між обома ЕНМГ-показниками взагалі відсутній. Все це свідчить про обмежену інформативність використаних нами, класичних засобів дослідження функції травмованого нервово-м'язового комплексу.

У період після 12 тиж від моменту основного втручання нами виявлено істотні зміни значень SFI у групах **Raph** і **Sect**, а також суттєві зміни різниці значень обох ЕНМГ-показників вибірок груп **Raph** і **Sham**. Отже, 12-тижневий період спостереження недостатній для повної оцінки регенераційного процесу на моделі перетину сідничого нерва дорослого щура.

² Йдеться про когорти, створені із усіх тварин кожної групи, яким здійснювали ЕНМГ-дослідження.

³ Йдеться про когорт, створену із усіх тварин групи, яким здійснювали ЕНМГ-дослідження.

III. Кореляція значень SFI, ЕНМГ-показників і щільності нервових волокон.

У вибірках усіх експериментальних груп на усіх окремих термінах виконання ЕНМГ кореляцію між амплітудою і латентним періодом М-відповіді виявлено лише для вибірки групи **Sham** через 4 тиж і для вибірки групи **Sect** через 24 тиж після основного втручання. При об'єднанні ж результатів усіх досліджених методом ЕНМГ тварин кожної групи у одну окрему когорту або при об'єднанні вибірок усіх експериментальних груп на кожному окремому терміні спостереження виявляли здебільшого негативну кореляцію між значеннями обох ЕНМГ-показників.

При аналізі даних у межах кожної окремої вибірки на кожному окремому терміні виконання ЕНМГ, а також при аналізі даних кожної окремої групи на усіх термінах ЕНМГ-дослідження — статистичного зв'язку між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді і SFI чи латентного періоду М-відповіді і SFI виявити не вдалося. Лише при об'єднанні даних вибірок усіх груп на кожному окремому терміні виконання ЕНМГ у одну когорту⁴ виявлено додатну кореляцію між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді і SFI на усіх чотирьох термінах, а також від'ємну кореляцію між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді і SFI через 4 і 24 тиж після основного втручання.

Через 24 тиж після основного втручання у межах вибірок кожної з п'яти груп (**Sham**, **Sect**, **Raph**, **DrSC** та **MSC-UA**) статистичного зв'язку між індивідуальними значеннями SFI і щільності нервових волокон у дистальному фрагменті нерва, а також між значеннями обох ЕНМГ-показників і щільністю нервових волокон у цій же частині нерва **не виявлено**. Однак, при об'єднанні результатів вибірок п'яти груп (**Sham**, **Sect**, **Raph**, **DrSC** та **MSC-UA**) на цьому ж терміні виявлено додатну сильну кореляцію між індивідуальними значеннями SFI та щільності нервових волокон, середньої сили додатну кореляцію — між значеннями амплітуди М-відповіді і щільності нервових волокон, а також

⁴ На терміні у 24 тиж після виконання основного втручання до когорти долучали також і тварин груп **DrSC** та **MSC-UA**.

середньої сили негативну кореляцію — між значеннями латентного періоду М-відповіді і щільності нервових волокон.

Отже, між індивідуальними значеннями SFI, амплітуди й латентного періоду М-відповіді та щільності нервових волокон існує статистично значущий зв'язок, який виявляється при достатній кількості спостережень із широким діапазоном індивідуальних значень цих чотирьох параметрів.

Висновки. У період після 12 тиж від моменту перетину сідничого нерва щура відбуваються істотні зміни функції і анатомії стопи паретичної кінцівки, що вимагає використання довших термінів спостереження для вивчення регенераційного процесу на цій моделі травми. Класичні методи оцінки функції травмованого сідничого нерва щура — SFI, ЕНМГ-показники і щільність нервових волокон у травмованому нерві — мають обмежену інформативність і точність, а статистичні зв'язки між ними можна виявити лише при достатньому числі спостережень з широким спектром варіативності їхніх значень. Відтермінована інтратекальна ксенотрансплантація мезенхімальних стовбурових клітин стінки пуповинної артерії людини, але не стромальних стовбурових клітин шкіри дорослої людини, істотно покращує результати відновлення сідничого нерва щура після його перетину і негайної шовної реконструкції, найімовірніше, за рахунок інтеграції і тривалої персистенції у речовині головного і спинного мозку.

Ключові слова: нерв, експеримент, травма нерва (нейропатія), ушкодження мозку, регенерація, мієлінізація, шваннівські клітини, олігодндроцити, фактори росту, мезенхімальні клітини, функціональний індекс сідничого нерва, стимуляційна електронейроміографія, морфометрія, імуногістохімія, кореляція.

SUMMARY

Ziia K. Melikov. The Influence of Intrathecal Transplantation of Mesenchymal Stem Cells on the Course of the Recovery Process in Sciatic Nerve Injury in an Experiment. — A Qualification Scientific Work in the Form of a Manuscript.

The dissertation on acquiring a scientific degree of the Doctor of Philosophy, branch of knowledge 22 «Health care», specialty 222 «Medicine». — Bogomolets National Medical University of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Relevance. Peripheral nerve injury (PNI) is a common type of nervous system damage, characterized by significant impairments in motor function, sensitivity and chronic pain (*Houdek, Shin, 2015; Bateman et al., 2024*). Although the incidence of PNI is relatively low in peacetime (*Melikov, Medvediev, 2024; Zaidman et al., 2024*), it increases significantly during military conflicts (*Tsymbaliuk et al., 2015, 2021*), where this type of injury is often combined with vascular and limb bone damage (*Muss et al., 2024*), significantly worsening treatment outcomes (*Tsymbaliuk et al., 2015, 2021; Strafun et al., 2018*).

Given the age, sex, and topographic-anatomical specificity of PNI (*Bergmeister et al., 2020; Zaidman et al., 2024*), its surgical treatment, and the need for prolonged rehabilitation (*Bateman et al., 2024; Zaidman et al., 2024*), this pathology is financially costly (*Bergmeister et al., 2020; Raizman et al., 2023*).

Despite the significant regenerative potential of the nervous system and advancements in PNI treatment, its effectiveness remains limited (*Tsymbaliuk et al., 2020; Melikov, Medvediev, 2023*). This is due to the lack of satisfactory conditions for nerve fibers growth across the injury site (*Harley-Troxell et al., 2023*), secondary neuronal death (*Liu, Wang, 2020; Pottorf et al., 2022*), restricted plasticity of neural networks (*Li et al., 2021; Shen, 2022*) and the rapid atrophy of denervated muscles (*Goncharuk et al., 2021, 2023; Lysak et al., 2024*).

The survival of neurons, damaged during PNI and the plasticity of neural networks in the brain may be enhanced by mesenchymal stem cells (MSCs) transplanted into the cerebrospinal fluid. MSCs are a type of stromal stem cell capable of producing a wide

range of supportive and pro-neuroplastic factors (*Han et al., 2022; Kou et al., 2022; Lopes et al., 2022*).

This type of regenerative treatment for PNI remains insufficiently studied (*Melikov, Medvediev, 2023; Melikov et al., 2025*), which served as the motivation for this dissertation research.

Experimental Design. *Animals* — male outbred white rats (4–6 months old, 280–380 g of weigh). *Experimental groups:* **Sham** — sham-operated group with surgical exposure of the sciatic nerve (n=32); **Sect** — sciatic nerve transection (n=33); **Raph** — sciatic nerve transection + immediate nerve suturing (n=32); **Phys** — sciatic nerve transection + immediate nerve suturing + intrathecal administration of physiological saline at 13–15 days post-injury (n=31); **DrSC** — sciatic nerve transection + immediate nerve suturing + intrathecal administration of a suspension of multipotent stromal stem cells derived from adult human skin at 13–15 days post-injury (n=15); **MSC-UA** — sciatic nerve transection + immediate nerve suturing + intrathecal administration of a suspension of mesenchymal stem cells derived from the human umbilical artery at 13–15 days post-injury (n=16). *Observation period* — up to 24 weeks post-primary intervention for all groups. *Gradual animal euthanasia* for electrophysiological and morphological studies: **Sham**, **Sect**, **Raph**, and **Phys** groups — at 4, 8, 12, and 24 weeks; **DrSC** and **MSC-UA** groups — at 24 weeks. *Stem cell sources:* human umbilical artery (n=2) and adult human skin samples from both sexes, obtained via punch-biopsy (n=2). *Stem cell processing algorithm:* primary isolation, initial culture and expansion, immunophenotyping of the culture, assessment of osteogenic and adipogenic differentiation, cryopreservation, thawing and further expansion to the required quantity. *Route of transplantation:* intrathecal administration into the subarachnoid space, specifically into the cisterna magna, performed under deep anesthesia.

Research Methods. *Functional-anatomical indicator* — Sciatic Functional Index (SFI); *electroneuromyography (ENMG)* — M-response amplitude and latency measurement in the triceps surae muscle following direct stimulation of the injured sciatic nerve; *pathomorphological and morphometric study* — analysis of a longitudinal sections of the sciatic nerve using silver staining technique and determination of nerve

fiber density; *immunohistochemical study* — immunohistochemical identification of the descendants of transplanted cells in the brain and spinal cord substance of recipient animals by determining the expression of β (III)-tubulin, glial fibrillary acidic protein, human nucleolar antigen, as well as by staining the nuclei with the fluorescent dye Hoechst; *statistical analysis* — descriptive statistics methods, Shapiro-Wilk test, Friedman test, Student's t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, Steel-Dwass test, repeated measures Analysis of Variance (rANOVA), Wilcoxon's t-test, Pearson's chi-square test, and Spearman's rank correlation test. In all cases, statistical significance was considered valid if the probability of the null hypothesis was less than 0.05 ($p < 0.05$).

Results obtained.

I. Efficiency of intrathecal MSC transplantation

The medians and mean values of the SFI in all experimental groups at 4 and 24 weeks post-intervention were as follows: **Sham** group — -9.6 and -5.7 points (*statistically similar values*), **Sect** group — -79.8 and -96.5 points (*significant peak at week 16 — -70.8 ± 11.5*), **Raph** group — -73.1 and -48.1 points (*significant increase*), **Phys** group — -77.9 and -60.3 points (*significant increase*), **DrSC** group — -64.4 and -42.5 points (*significant increase*).

At the end of the 24th week of observation, the SFI values in the **MSC-UA** group significantly differed from those in the **Sham**, **Sect**, **Raph** and **Phys** groups, but did not differ from the values in the **DrSC** group. In contrast, the values in the **DrSC** group at the same time point differed from those in the **Sham**, **Sect** and **Phys** groups, but did not differ from the values in the **Raph** group.

The median values of the M-response amplitude at 4 and 24 weeks post-intervention were as follows, respectively: **Sham** group samples — 9.9 mV and 10.0 mV, **Sect** group samples — 0.02 mV and 0.3 mV, **Raph** group samples — 2.7 mV and 9.9 mV, **Phys** group samples — 1.9 mV and 9.4 mV, **DrSC** and **MSC-UA** groups at 24 weeks — 8.3 mV and 13.3 mV, respectively. The M-response amplitude values at 24 weeks post-primary intervention for the **Sham**, **Raph**, **Phys** and **DrSC** groups were statistically similar, while the values for **Sham** and **Sect**, **Raph** and **Sect**, **MSC-UA** and

Raph, **MSC-UA** and **Phys**, and **MSC-UA** and **DrSC** group samples⁵ were significantly different.

The median values of the M-response latency at 4 and 24 weeks post-intervention were as follows: **Sham** group samples — 1.2 ms and 1.0 ms, **Sect** group samples — 6.4 ms and 3.0 ms, **Raph** group samples — 1.1 ms and 1.0 ms, **Phys** group samples — 1.4 ms and 1.1 ms, **DrSC** and **MSC-UA** groups at 24 weeks — 1.2 ms and 1.0 ms, respectively. At 24 weeks post-primary intervention, a significant difference was found only when comparing the values of the **Sect** group samples with the values of the **Sham**, **Raph**, **Phys**, **DrSC** or **MSC-UA** group samples, as well as when comparing the values of the **Sham** group samples with the values of the **Phys** group or **DrSC** group samples (but not the **MSC-UA** group).

The nerve fiber density values in the distal fragment of the studied nerve at 24 weeks post-intervention were as follows: **Sham** group sample — 119.2 ± 3.5 units/500 μm , **Sect** group sample — 24.5 (24.5; 26.2) units/500 μm , **Raph** group sample — 74.5 ± 3.0 units/500 μm , **DrSC** group — 69.0 ± 5.6 units/500 μm , **MSC-UA** group — 70.0 ± 5.4 units/500 μm . The values of the analyzed parameter at 24 weeks post-primary intervention in the **Sham**, **Sect** and **Raph** group samples differed from each other. In the **Raph**, **DrSC** and **MSC-UA** group samples, the values were statistically similar, but the values in the **DrSC** and **MSC-UA** groups significantly differed from those in the **Sham** and **Sect** group samples. A significant difference in the values of the parameter at different time points was observed only for the **Sham** group.

Thus, by the end of the experiment, a significant difference in the values of the SFI and M-response amplitude between the **Sham**, **Raph** and **Sect** groups remained, indicating the success, but incomplete regeneration of the rat sciatic nerve following its suturing. Intrathecal xenotransplantation of **MSC-UA**, but not **DrSC**, significantly improved the final functional outcome of the recovery process under these conditions, as indicated by the SFI, M-response amplitude, and latency period measurements.

The descendants of both types of transplanted cells most likely do not have a neuronal or astrocytic phenotype, and **MSC-UA** descendants, unlike **DrSC** descendants,

⁵ For the **DrSC** and **MSC-UA** groups as a whole.

after 22 weeks of observation are represented by a numerous population in the cerebellar cortex, in the cortical area of motor innervation of the injured limb, and in the granular layer of the dentate gyrus of both hemispheres.

II. Methodological Features of the PNI Model and the Study of the Regeneration Process.

At 24 weeks post-intervention, the SFI values in the **Raph** and **Sham** groups differed significantly; however, the M-response amplitude and latency values in both groups were statistically similar. In this context, throughout the entire observation period in the **Sham** group, we identified significant changes in SFI values, M-response amplitude and latency period, as well as nerve fiber density in the distal fragment of the nerve. In this same group, unlike the **Sect** and **Raph**⁶ groups, as well as the cohorts formed from animals of different group samples at each time point of the ENMG study, a moderate positive correlation was found between the individual values of M-response amplitude and latency period. In the **Phys**⁷, **DrSC**, and **MSC-UA** groups, no relationship between these two ENMG parameters was observed at all. All of this indicates the limited informativeness of the classical methods we used to study the function of the injured neuromuscular complex.

In the period after 12 weeks from the primary intervention, we identified significant changes in SFI values in the **Raph** and **Sect** groups, as well as substantial changes in the difference between the values of both ENMG parameters in the samples of the **Raph** and **Sham** groups. Therefore, a 12-week observation period is insufficient for a comprehensive assessment of the regeneration process in the sciatic nerve transection model of an adult rat.

III. Correlation of SFI values, ENMG parameters, and nerve fiber density.

In the samples of all experimental groups at all individual time points of ENMG assessment, a correlation between the amplitude and latency of the M-response was found only in the sample of the **Sham** group at 4 weeks and in the sample of the **Sect** group at 24 weeks after the primary intervention. However, when combining the results

⁶ It refers to cohorts formed from all animals in each group that underwent ENMG studies.

⁷ It refers to the cohort formed from all animals in the group that underwent ENMG studies.

of all animals examined by ENMG within each group into a single cohort, or when pooling the samples of all experimental groups at each specific observation time point, a predominantly negative correlation between the values of both ENMG parameters was observed.

When analyzing data within each individual sample at each specific ENMG time point, as well as when analyzing data from each individual group across all ENMG assessment time points, no statistical relationship was found between individual values of the M-response amplitude and SFI or between the M-response latency and SFI. However, only when pooling the data from all group samples into a single cohort⁸ at each specific ENMG time point, a positive correlation between individual values of the M-response amplitude and SFI was detected at all four time points, as well as a negative correlation between individual values of the M-response latency and SFI at 4 and 24 weeks after the primary intervention.

After 24 weeks from the primary intervention, within the samples of each of the five groups (**Sham**, **Sect**, **Raph**, **DrSC**, and **MSC-UA**), no statistical correlation was found between the individual values of SFI and the density of nerve fibers in the distal fragment of the nerve, as well as between the values of both ENMG parameters and the density of nerve fibers in this part of the nerve. However, when combining the results of the samples from all five groups (**Sham**, **Sect**, **Raph**, **DrSC**, and **MSC-UA**) at this same time point, a strong positive correlation was found between individual values of SFI and nerve fiber density, a moderate positive correlation between the values of M-response amplitude and nerve fiber density and a moderate negative correlation between the values of M-response latency and nerve fiber density.

Thus, there is a statistically significant correlation between the individual values of SFI, M-response amplitude and latency, and nerve fiber density, which becomes evident when there is a sufficient number of observations with a broad range of individual values for these four parameters.

⁸ At the 24-week time point after the primary intervention animals from the **DrSC** and **MSC-UA** groups were also included in the cohort.

Conclusions. After 12 weeks following the sciatic nerve transection in rats, significant changes in the function and anatomy of the paralyzed limb's foot occur, requiring longer observation periods to study the regeneration process in this trauma model. Classical methods for evaluating the function of the injured sciatic nerve in rats — such as SFI, EMG parameters, and nerve fiber density in the injured nerve — have limited informativeness and accuracy. Statistical correlations between these parameters can only be observed with a sufficient number of observations that span a wide range of their values. Delayed intrathecal xenotransplantation of mesenchymal stem cells derived from the human umbilical artery, but not adult human skin-derived stromal stem cells, significantly improves the recovery outcomes of the sciatic nerve in rats after transection and immediate suture reconstruction, most likely due to integration and long-term persistence in the substance of the brain and spinal cord.

Keywords: nerve, experiment, nerve injury (neuropathy), brain damage, regeneration, myelination, Schwann cells, oligodendrocyte, growth factors, mesenchymal cells, sciatic functional index, stimulation electroneuromyography, morphometry, immunohistochemistry, correlation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Меліков ЗК, Медведєв ВВ. Травма периферичного нерва: молекулярна патофізіологія та перспективи відновного лікування засобами клітинної трансплантації (огляд літератури). Ukr Neurosurg J. 26, Грудень 2023; 29(4): 3-12. <https://theunj.org/article/view/288785> [Melikov ZK, Medvediev VV. Peripheral nerve injury: molecular pathophysiology and prospects for restorative treatment by means of cell transplantation: a literature review. Ukr Neurosurg J. 2023 Dec. 26; 29(4): 3-12. <https://theunj.org/article/view/288785>].
2. Меліков ЗК, Медведєв ВВ. Динаміка функціонального індексу сідничного нерва щура після його перетину та після відновлення шляхом епіневральної нейрорафії: власні результати й аналіз літературних даних. Ukr Neurosurg J. 30, Грудень 2024; 30(4): 30-42. <https://theunj.org/article/view/310430> [Melikov ZK, Medvediev VV. The rat's sciatic nerve functional index dynamics after its transection and recovery by means of epineural neurorrhaphy. Ukr Neurosurg J. 2024 Dec. 30; 30(4): 30-42. <https://theunj.org/article/view/310430>].
3. Melikov ZK, Rybachuk OA, Medvediev VV. Effect of Stromal Stem Cells' Intrathecal Transplantation on the Course of Experimental Peripheral Nerve Injury. Cytol. Genet. 2025 Feb. 16; 59(1), 36-46. <https://doi.org/10.3103/S0095452725010098>.

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Меліков ЗК. Вплив інтратекальної трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин на перебіг відновного процесу при травмі сідничного нерва в експерименті. Сателітний симпозіум «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасціальної ділянки та органу зору»; 2022, Черв 10, Київ, Україна, НМУ імені О.О. Богомольця, <https://doi.org/10.32345/usmyj.supplement.2.2022>.

2. Melikov ZK, Rybachuk OA, Medvediev VV. Influence of intrathecal transplantation of multipotent mesenchymal stem cells derived from umbilical artery and multipotent stromal stem cells derived from skin on the course of experimental peripheral nerve injury. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2024, Nov 19. Kyiv, Ukraine, Bogomoletz Institute of physiology of the NAS of Ukraine. <http://dx.doi.org/10.15407/fz70.05s.001>.
3. Меліков З.К., Медведєв В.В. Динаміка функціонального індексу сідничого нерва щура після його перетину і після відновлення шляхом епіневральної нейрорафії. 2024, Листопад 24, Конференція MedSynergy, Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківський національний медичний університет. <http://dx.doi.org/10.21802/medsynergy-2024>.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	21
Вступ.....	22
Розділ 1. Травма периферичного нерва і її відновне нейрохірургічне лікування (аналітичний огляд літератури).....	29
1.1. Епідеміологія, основні клінічні прояви і базове хірургічне лікування ТПН.....	29
1.2. Причини обмеження ефективності сучасних методів лікування ТПН.....	30
1.3. Патофізіологія ТПН.....	31
1.4. Апоптоз і пластичність у центральних відділах нервової системи на тлі ТПН.....	35
1.5. Обмеження регенерації при ТПН і шляхи їх подолання.....	36
1.6. Мезенхімальні стовбурові клітини у лікуванні ТПН.....	37
1.7. Інtrateкальна трансплантація МСК на тлі ТПН.....	39
1.8. Методологія дослідження засобів відновного лікування ТПН.....	43
1.9. Висновки до розділу 1.....	45
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження.....	46
2.1. Експериментальні тварини і експериментальні групи.....	46
2.2. Моделювання ТПН.....	48
2.3. Виділення, фенотипування і культивування трансплантованих клітин.....	51
2.4. Інtrateкальна трансплантація клітин.....	54
2.5. Критерії виключення, величина і причини неочікуваних втрат експериментальних тварин.....	55
2.6. Визначення функціонального індексу сідничного нерва (SFI).....	56
2.7. Електронейроміографічне дослідження.....	58
2.8. Прижиттєва фіксація біологічного матеріалу, виведення тварин з експерименту і подальша фіксація матеріалу.....	60

	19
2.9. Патоморфологічне і морфометричне дослідження.....	61
2.10. Імуногістохімічне дослідження.....	64
2.11. Статистична обробка цифрових даних.....	65
Розділ 3. Відновний процес на тлі перетину і шовної реконструкції сідничого нерва щура за даними функціонально-анатомічного, електрофізіологічного і морфометричного досліджень впродовж тривалого спостереження.....	67
3.1. Динаміка рівня SFI у групах Sham, Sect і Raph	67
3.2. Результати ЕНМГ-дослідження у групах Sham, Sect і Raph	71
3.3. Результати патоморфологічного дослідження у групах Sham, Sect і Raph	77
3.3.1. Результати патоморфологічного дослідження у групах Sham, Sect і Raph через 12 тиж після основного втручання.....	77
3.3.2. Результати патоморфологічного дослідження у групах Sham, Sect і Raph через 24 тиж після основного втручання.....	81
3.4. Кореляція між індивідуальними значеннями SFI, ЕНМГ-показників і щільності нервових волокон.....	83
Висновки до розділу 3.....	85
Розділ 4. Ефективність інтратекальної трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин на тлі шовної реконструкції травмованого сідничого нерва щура за результатами тривалого спостереження.....	87
4.1. Динаміка рівня SFI у групах Phys, DrSC і MSC-UA	87
4.2. Результати ЕНМГ-дослідження у групах Phys, DrSC і MSC-UA на тлі результатів груп Sham, Sect і Raph	91
4.3. Результати патоморфологічного дослідження у групах DrSC та MSC-UA	95
4.4. Кореляція між індивідуальними значеннями SFI, ЕНМГ-показників і щільності нервових волокон у межах дослідження.....	98
4.5. Результати імуногістохімічного дослідження.....	99

	20
Висновки до розділу 4.....	108
Розділ 5. Обговорення отриманих результатів.....	110
5.1. Особливості і технічні обмеження використаного дизайну дослідження.....	110
5.2. Обмеження методу вивчення функції паретичної кінцівки за допомогою SFI.....	111
5.3. Оптимальний дизайн експериментів по вивченню регенерації сідничого нерва.....	113
5.4. Динаміка SFI після травми сідничого нерва щура у інших дослідників.....	114
5.5. Регенераційний ріст нервових волокон, реіннервація ними паретичних м'язів і пластичність центральних відділів нервової системи на тлі травми нерва.....	118
5.6. Обмеження електронейроміографічного методу при його використанні у дрібних експериментальних тварин.....	122
5.7. Результати трансплантації МСК при ТПН на тлі даних інших авторів.....	123
Висновки до розділу 5.....	127
Висновки.....	128
Список використаних джерел.....	130
Додаток А.....	162
Додаток Б.....	165
Додаток В.....	184

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДІ	—	довірчий інтервал
ЕНМГ	—	електронеуромиографія
ІНХ	—	ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»
ІФБ	—	Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України
ІФЛ	—	Інституту фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України
МСК	—	мезенхімальні стовбурові клітини
НМУ	—	Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України
ТПН	—	травма периферичного нерва
DrSC	—	експериментальна група, тваринам якої через певний час після перетину і зшивання сідничого нерва інтратекально болюсно вводили суспензію мультипотентних стромальних стовбурових клітин шкіри дорослої людини (dermal multipotent stromal stem cells)
GFAP	—	glial fibrillary acidic protein
MSC-UA	—	експериментальна група, тваринам якої через певний час після перетину і зшивання сідничого нерва інтратекально болюсно вводили суспензію мезенхімальних стовбурових клітин пуповинної артерії людини (mesenchymal stem cells, umbilical artery-derived)
SFI	—	sciatic functional index
Sect	—	експериментальна група, тваринам якої виконували перетин (sectio) сідничого нерва
Sham	—	експериментальна група несправжньо-оперованих (sham-operated) тварин
Phys	—	експериментальна група, тваринам якої через певний час після перетину і зшивання сідничого нерва інтратекально болюсно вводили фізіологічний розчин (physiological solution)
Raph	—	експериментальна група, тваринам якої виконували перетин і негайне епіневральне зшивання сідничого нерва (neurorrhaphia, або neurorrhaphia)

ВСТУП

Актуальність теми. Травма периферичного нерва (ТПН) з очевидних причин вважається найпростішою і прогностично сприятливою у порівнянні з іншими видами травми нервової системи. Однак і вона характеризується тривалими, нерідко пожиттєвими розладами рухової функції, чутливості і хронічним боєм [1–7]. Невелика захворюваність на цей вид патології у мирний час [8–11] замінюється значною її поширеністю на тлі збройних конфліктів, що обумовлено високою ймовірністю бойових травм кінцівок [12, 13], де ТПН зазвичай поєднана з травмами магістральних судин і трубчастих кісток [2, 14–18]. У таких випадках низка чинників істотно погіршують результати лікування ТПН [1, 12, 13, 19].

Низка чинників визначають значний соціально-економічний вплив ТПН: більшість осіб, котрі отримали ТПН — чоловіки основного працездатного віку [8–11, 15, 20]; найчастішими є ураження нервів верхніх кінцівок, зокрема, зап'ястка і кисті [1, 8–10, 15, 20, 21]; лікування ТПН у переважній кількості випадків хірургічне [2, 5–7, 9–11, 22]; у подальшому такі пацієнти потребують тривалого реабілітаційного лікування, спрямованого на відновлення функції нерва [7]. Усе це обумовлює значні фінансові витрати [1, 8, 21, 23–25].

Незважаючи на значну спроможність до самовідновлення нервової системи при ТПН і прогрес у лікуванні цієї патології [6, 22, 26–31], його ефективність залишається обмеженою [2, 6, 32, 33]. Цьому є кілька причин [1], зокрема, — відсутність задовільних умов для росту нервових волокон через зону травми [1, 29], загибель нейронів, волокна яких були пошкоджені під час ТПН, у тому числі нейронів мозку [1, 34–36], обмеженість компенсаторної пластичності нейронних мереж мозку [1, 37–39] і швидка атрофія м'язів, позбавлених іннервації внаслідок ТПН [1, 33, 40–42]. Отже, результати лікування ТПН прагнуть покращити оптимізуючи умови росту нервових волокон у зоні ТПН [1, 2, 29, 43], запобігаючи загибелі нейронів після ТПН [1, 2, 34–36], стимулюючи пластичність нейронних

мереж мозку [1, 2, 37– 39] і попереджаючи швидку атрофію денервованих м'язів [1, 2, 33, 42].

Розробку засобів першого типу пов'язують із удосконаленням технологій з'єднання частин травмованого нерва [1, 27, 30, 32, 44], у тому числі за допомогою багатокомпонентних біоінженерних з'єднувачів (conduits) [1, 27, 29, 44–46]. Виживання ушкоджених під час ТПН нейронів і стимулювання пластичності нейронних мереж мозку могли б забезпечити трансплантовані у ліквор стовбурові клітини [47], здатні продукувати необхідні для цього фактори (див. далі), на тлі стимулювання мереж мозку засобами фізичної нейрореабілітації, як у випадку травми спинного мозку [1, 48, 49] чи іншої неврологічної патології [50]. Аналогічно, зменшення денерваційної атрофії м'язів після ТПН і покращення реіннервації м'язів прагнуть досягти різноманітними біоінженерними засобами [1, 51, 52] у поєднанні із засобами фізичної нейрореабілітації [1, 53].

Найбільш досліджуваним біоінженерним інструментом підтримувального впливу на нейрони мозку та ймовірним продуцентом факторів, що стимулюють пластичність нейронних мереж, є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) — відоме джерело диференційованих клітин різних видів [1, 27, 47, 54] і різноманітних факторів впливу на клітини реципієнта [27, 55, 56]. Для вирішення завдань регенеративної медицини загалом і лікування ТПН зокрема МСК отримують з жирової тканини, кісткового мозку, тканини плаценти, пуповинного канатика, пуповинної крові і пульпи зуба [1, 27]. Їх трансплантація у зону ТПН у комплексі з біоінженерними матриксами покращує результати відновлення травмованого нерва [46, 57]. Попри значну кількість досліджень ефекту МСК на тлі ТПН [58, 59], вплив трансплантації МСК у простір спинномозкової рідини (інтратекально) на перебіг ТПН вивчений недостатньо [1, 47].

Розробка нових біоінженерних засобів лікування ТПН неможлива поза експериментальним контекстом [1]. На даний час оптимальний дизайн дослідження ТПН, зазвичай, включає перетин сідничого нерва щура із його шовним з'єднанням у якості базової моделі, подальше спостереження протягом

9–12 тиж і кінцеву верифікацію результату поведінковими і функціонально-анатомічними тестами, електронеуроміографічно і морфометрично [47, 60, 61].

Усі перелічені вище дані мотивували планування і виконання цієї дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано на базі ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (надалі — ІНХ) у рамках договору про співпрацю, укладеного між Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України (надалі — НМУ) і ІНХ 06 листопада 2023 року. Електронеуроміографічне дослідження експериментальним щурам виконувалось на базі Інституту фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України (надалі — ІФЛ) у рамках договору про співпрацю, укладеного між НМУ та ІФЛ 16 вересня 2024 року. Культивування стовбурових клітин виконувалось на базі Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України (надалі — ІФБ) у рамках договору про співпрацю, укладеного між НМУ і ІФБ 02 травня 2024 року.

Роботу виконано у межах науково-дослідних тем «Дослідити ефективність новітніх біоінженерних засобів відновлення цілісності периферичного нерва і спинного мозку при їхньому лацераційному ушкодженні» (2021–2023 рр., 0121U108052; НМУ), «Дослідити особливості регенераційного процесу при травмі периферичного нерва, спинномозковій травмі і на тлі відновного їх лікування в умовах експерименту» (2024–2026 рр., 0124U000009; НМУ) та «Дослідити ефективність регенеративних клітинних технологій у лікуванні травми периферичного нерва в експерименті» (2023–2025 рр., 0123U100604; ІНХ).

Під час виконання роботи дотримувалися принципів етики наукових досліджень і біоетики. Проведення усіх досліджень, результати яких відображені у цій статті, погоджено висновком Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 155 від 31.01.2022 р.) і висновком Комітету з

біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (протокол № 39 від 18.05.2022 р.).

Мета дослідження: покращити результати хірургічного лікування травми периферичного нерва в умовах експерименту з використанням інтратекальної трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин.

Завдання дослідження.

1. Розробити модель ТПН з наступним інтратекальним введенням лікувального засобу для потреб експериментальної нейрохірургії.
2. Дослідити обмеження і недоліки типової для сучасних досліджень ТПН методології вивчення функціональних результатів регенерації сідничого нерва щура.
3. Дослідити кореляцію значень функціональних і морфологічних показників стану сідничого нерва щура за тривалого спостереження після його травми та відновного нейрохірургічного лікування.
4. Дослідити вплив інтратекальної трансплантації МСК на динаміку функціонального індексу сідничого нерва, електронеуроміографічні показники ушкодженого сегменту рухової системи, патогістологічні характеристики сідничого нерва щура та імуногістохімічні кореляти стану основних відділів центральної нервової системи.
5. На основі отриманих даних визначити ефективність інтратекальної трансплантації МСК у лікуванні експериментальної травми сідничого нерва щура.

Об'єкт дослідження — травма периферичного нерва.

Предмет дослідження — результати анатомо-функціонального, електронеуроміографічного, загальногістологічного, імуногістохімічного і математико-статистичного досліджень.

Методи дослідження. *Культурально-біологічний* — виділення, культивування, встановлення життєздатності, імунофенотипування МСК *in vitro*. *Експериментальний* — моделювання травми сідничого нерва щура та відновлення його цілісності за допомогою нейрорафії, інтратекальна

трансплантація МСК. *Функціонально-анатомічний* — визначення функціонального індексу сідничого нерва (*sciatic functional index, SFI*). *Електрофізіологічний* — стимуляційна інвазивна комп'ютерна електронейроміографія (ЕНМГ) у межах міотома сідничого нерва. *Морфологічний* — макроскопічне і світлооптичне дослідження сідничого нерва щура, а також імуногістохімічне дослідження сідничого нерва, головного і спинного мозку щура. *Математико-статистичний* — опрацювання первинних цифрових даних, встановлення статистично значущих відмінностей чи кореляції значень досліджуваних показників.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. В роботі розроблено спосіб відновного нейрохірургічного лікування ТПН з використанням класичної нейрорафії, доповненої відтермінованою інтратекальною трансплантацією МСК.
2. Запропоновано модель ТПН з наступним інтратекальним введенням лікувального засобу.
3. Продемонстровано обмеження типової для сучасних досліджень ТПН методології вивчення результатів регенерації периферичного нерва, зокрема, використання коротких термінів спостереження, застосування класичної техніки інвазивної ЕНМГ і звичайного протоколу визначення функціонального індексу сідничого нерва.
4. Встановлено, що між значеннями функціонального індексу сідничого нерва, ЕНМГ-показниками і щільністю нервових волокон у травмованому нерві існує статистичний зв'язок, виявний лише при достатньому числі спостережень з широким спектром варіативності значень показників.
5. Вперше виявлено, що ксенотрансплантація мезенхімальних стовбурових клітин стінки пуповинної артерії людини, але не стромальні стовбурові клітини шкіри дорослої людини, істотно покращує результати відновного процесу на тлі ТПН і негайної шовної реконструкції нерва, оцінені за допомогою функціонального індексу сідничого нерва і ЕНМГ, а також супроводжується

тривалою персистенцією нащадків трансплантованих клітин у речовині головного і спинного мозку.

6. На основі комплексного аналізу запропоновано оптимальний дизайн відновного лікування травми периферичного нерва з використанням інтратекальної трансплантації стовбурових клітин мезенхімального фенотипу.

Практичне значення і шляхи впровадження отриманих результатів.

Результати дисертаційної роботи дозволяють розглядати інтратекальну трансплантацію МСК як основу для подальшої розробки дієвих засобів відновного лікування ТПН, які, за умови успішної клінічної апробації, можуть суттєво покращити результати лікування цього виду травми. Модель ТПН з відтермінованим інтратекальним введенням лікувального засобу може бути впроваджена у роботу вітчизняних і закордонних лабораторій експериментальної нейрохірургії, фізіології і патофізіології нервової системи. Основні положення дисертації можуть бути використані для підготовки лекційних курсів та практичних занять для студентів, інтернів, ординаторів й аспірантів закладів вищої освіти медичного та біологічного профілів.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням автора. Виконання деяких вузькоспеціалізованих фрагментів здійснено за участі здобувача і к.біол.н. Рибачук О.А. (*культивування, встановлення життєздатності та імунофенотипування МСК; імуногістохімічне дослідження*), к.біол.н. доц. Савоська С.І. (*патогістологічне дослідження*) та к.мед.н. Ліходієвського В.В. (*електронеуроміографічне дослідження*). Узагальнення та інтерпретацію отриманих даних, а також оформлення рукопису здійснено разом з науковим керівником, д.мед.н. проф. Медведєвим В.В.

Апробація результатів дисертаційної роботи. Основні положення дисертації було представлено й обговорено на засіданні кафедри нейрохірургії НМУ від 19 березня 2025 р. (протокол № 11). Результати дисертації оприлюднено у межах наступних наукових форумів: XIV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Спеціальні питання діагностики та

лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору» (10 червня 2022 року, Київ); Міжнародної конференції з нейронаук та Наукових читань, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології (19-21 листопада 2024 року, Київ); Міжнародної конференції MedSynergy (22-24 листопада 2024, Івано-Франківськ).

Публікації матеріалів дослідження. За матеріалами науковокваліфікаційної роботи опубліковано 6 наукових праць у фахових журналах і збірниках матеріалів, у тому числі 3 статті у виданнях, які індексуються у наукометричній базі Scopus, а також 3 тезові публікації в матеріалах фахових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Науково-кваліфікаційна робота складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, двох розділів із викладом отриманих результатів, розділу обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел та трьох додатків. Загальний обсяг дисертації становить 201 сторінку, робота проілюстрована 38 рисунками і 29 таблицями, доповнена трьома додатками (6 публікацій, 15 рисунків і 28 таблиць). Список використаних джерел містить 241 найменування, зокрема 13 кирилицею, 228 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ТРАВМА ПЕРИФЕРИЧНОГО НЕРВА І ЇЇ ВІДНОВНЕ НЕЙРОХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

(аналітичний огляд літератури)

1.1. Епідеміологія, основні клінічні прояви і базове хірургічне лікування ТПН

З епідеміологічної точки зору ТПН займає проміжне положення між черепно-мозковою та хребетно-спинномозковою травмою [62]. На ТПН припадає ~3 % від загального числа травм мирного часу [11, 63–70], або ~5 % — з урахуванням специфічних випадків травми сплетінь і корінців спинного мозку [1, 2, 70], що загалом відповідає рівню у ~1–2 випадки на 10 тис. населення у рік [2, 8–10, 71], або й більше у країнах, що розвиваються [2, 71]. На початку 2000-х років в Україні діагностували щонайменше 2.5–3.0 тис. випадків ТПН щороку, середній вік пацієнтів становив 18–44 роки, причому 60–75% постраждалих отримували інвалідність [1, 72]. За іншими підрахунками [32], кумульована кількість інвалідизованих пацієнтів після перенесеної ТПН у довоєнний період в Україні мала становити близько 270 тис. осіб.

ТПН, найімовірніше, суттєво частішає на тлі збройних конфліктів, що обумовлено високою ймовірністю бойових травм кінцівок [12, 13], де ТПН зазвичай поєднана з травмами магістральних судин і трубчастих кісток [2, 14–18]. У таких випадках низка чинників істотно погіршують результати лікування ТПН [1, 12, 13, 19].

ТПН характеризується комплексом тривалих сенсомоторних, трофічних та больових розладів [63–70], обумовлює значні прямі й супутні фінансові витрати [1, 2, 8, 21, 23–25, 66–69, 73–75], розмір яких демонструє суттєвий щорічний приріст [20]. У деяких вибірках спостерігають зменшення частки ТПН серед усіх

травм мирного часу протягом останніх трьох декад [11]. Спостереження за пацієнтами, котрі страждають від периферичної нейропатії свідчать про збільшення ризику у них передчасної смерті [2, 76]. Однак, чи характерна така ж особливість для пацієнтів з посттравматичною нейропатією і чи існує прямий зв'язок між ТПН і смертю пацієнта — не відомо [2].

Цей вид травми демонструє вікову (у середньому, 36–39 років [8, 9, 11, 20]) і статеву специфіку, трапляючись удвічі [8–10], утричі [1, 2, 8, 15, 20, 77] чи навіть учетверо [2, 11] частіше у чоловіків, ніж у жінок. Найпоширенішими є ураження нервів верхніх кінцівок, зокрема, зап'ястка і кисті [2, 8–10, 15, 20, 21], а на травму нервів нижньої кінцівки припадає лише 10–19 % усіх випадків ТПН [1, 70, 78, 79]. Лівобічні ураження — мабуть, частіші [15].

У зв'язку з характерною симптоматикою дефіциту рухової функції, а також через високу ймовірність розвитку хронічного больового синдрому ТПН асоціюється зі значними фінансовими витратами [1, 10, 80–82], які щорічно збільшуються [20, 82].

1.2. Причини обмеження ефективності сучасних методів лікування ТПН

Лікування ТПН у переважній кількості випадків хірургічне [2; 9; 10; 11] і в ургентному режимі чи не найчастіше включає пряме відновлення анатомічної цілісності нерва шляхом нейрорафії [10].

Не дивлячись на значний прогрес у хірургічному лікуванні ТПН [9, 26, 30, 33, 83–86], його результати часто далекі до задовільних [2, 32, 84, 87]. Цьому є кілька причин [1].

Досі основним технічним засобом відновлення цілісності периферичного нерва залишається шовне з'єднання, або нейрорафія [10, 83, 84], при значному дефекті — його пластика [89] чи невротизація [89]. Недоліками цього методу є значна тривалість втручань такого типу, їх залежність від технічного

забезпечення та досвіду хірурга, додаткове травмування нерва голкою та шовним матеріалом, негативний вплив персистуючого шовного матеріалу на регенераційні процеси, збільшення ймовірності локальних запальних ускладнень та неспроможності шва, недостатня герметизація шва з наступним аберантним ростом нервових волокон й утворенням невроми [1, 30, 33, 87, 90].

У зв'язку з цим активно розробляються засоби безшовного з'єднання кінців травмованого нерва — хімічного, фотохімічного, лазерного зварювання, електрозварювання тощо [1, 40, 87, 90–96], а також мікроструктуровані та наноструктуровані біоінженерні з'єднувачі, що містять клітини, які сприяють проростанню нервових волокон у дистальну куксу нерва [30, 97–99]. Однак, крім покращення умов для регенераційного процесу у вогнищі ТПН, не менш важливими розглядаються підтримувальні і стимуляційні впливи на центральні відділи нервової системи і паретичні м'язи [1]. Перспективність таких підходів очевидна з точки зору сучасних даних про патофізіологію ТПН.

1.3. Патофізіологія ТПН

ТПН спричиняє каскад молекулярних реакцій, зосереджених не лише у вогнищі ушкодження, а й у пов'язаних з травмованим нервом ділянках нервової системи — у чутливих та вегетативних вузлах, сірій речовині спинного мозку, стовбурових, підкіркових і кіркових відділах головного мозку, а також у паретичних м'язах та органах [1, 100–104].

Основним процесом, що відбувається у вогнищі травми, є руйнування кінців дистальної і проксимальної частини перетнутого нерва, відоме як волерівська дегенерація [1, 32, 105, 106]. Протягом перших 30 хв після ТПН формується найбільший об'єм дегенеративних змін проксимальної кукси нерва, протягом 8–24 год — виникають дегенеративні зміни дистальної кукси, а весь процес триває близько 1–2 тиж [1, 32, 105].

Волерівська дегенерація тригерується швидким збільшенням концентрації йонів кальцію поблизу розриву аксональної мембрани, зокрема завдяки відкриттю катіонних каналів [1, 100] і вивільненню йонів кальцію з ендоплазматичних депо [1, 100–104]. Хвиля збільшення концентрації йонів кальцію поширюється до тіла клітини, спричиняє експорт з ядра гістондеацетилази 5 (histone deacetylase 5, HDAC5), яка, ацетилюючи молекули гістону H3, уможлиблює транскрипцію певних генів [1, 101–103] (рис. 1.1).

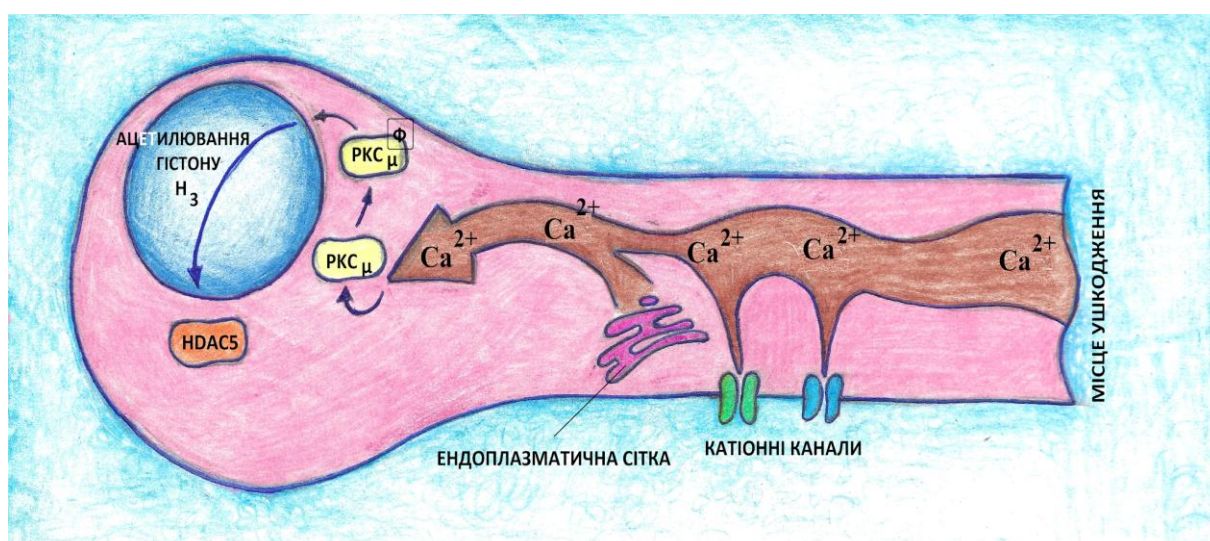


Рисунок 1.1 — Перша хвиля доцентрової сигналізації після аксонотомії: збільшення концентрації йонів кальцію поблизу розриву аксональної мембрани, активація PKC μ (protein kinase C μ), яка забезпечує ядерний експорт гістондеацетилази HDAC5, що спричиняє ацетилювання гістону H3 і експресію численних внутрішньоклітинних регуляторів [1]. Створено за матеріалами [107]

Друга, повільніша сигнальна хвиля (рис. 1.2) залежить від зворотного транспорту синтезованих в аксоплазмі поблизу травми білків імпортину- β 1 і віментину, які разом з імпортином- α , NLS-вмісними⁹ факторами транскрипції і

⁹ NLS — nuclear localization sequence.

фосфорильованою протеїнкіназою ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) формують ретроградний сигнальний комплекс, асоційований із динеїном [1, 100]. Після надходження в сому, компоненти цього комплексу активують фактор транскрипції Elk-1¹⁰ і також впливають на експресію різноманітних генів [1, 100].

Інший комплекс, що формується після аксонотомії, містить фактор транскрипції STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), імпортин- α , протеїнкінази DLK (dual leucine zipper kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase) та фактор JIP3 (JNK-interacting protein), і динеїн-залежним чином транспортується у тіло нейрона, де активує субодиницю фактора транскрипції AP-1 (activator protein 1) c-Jun і фактор транскрипції ATF3 (activating transcription factor 3) [1, 100–104].

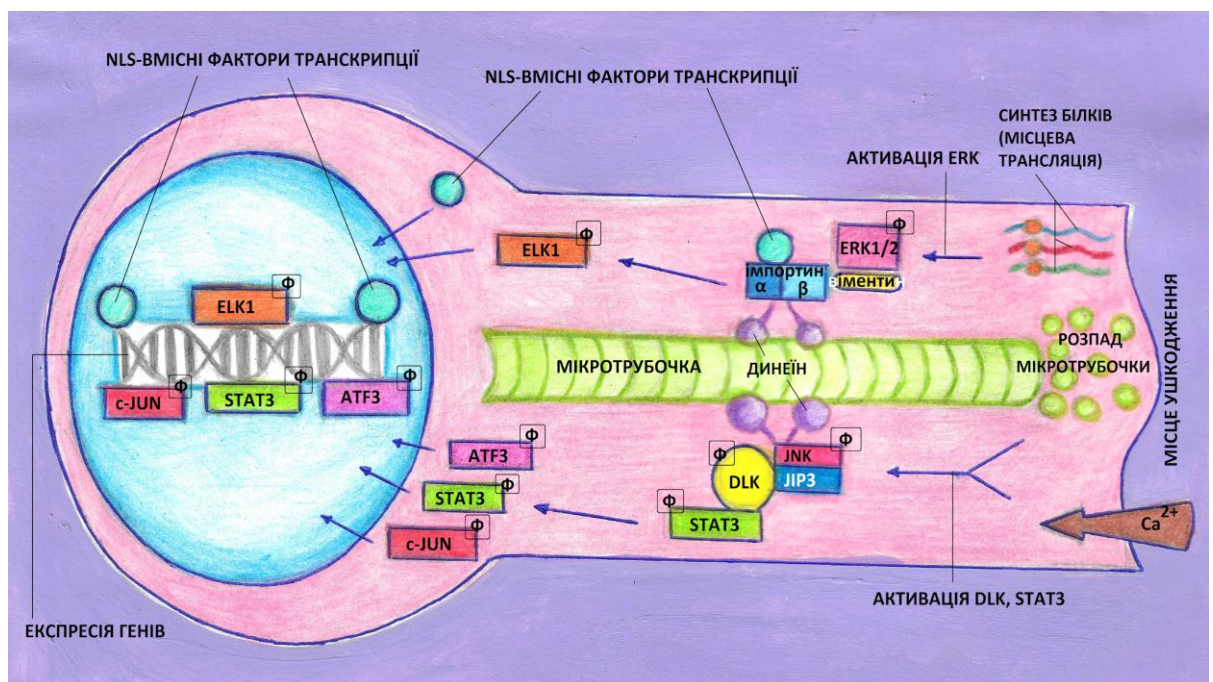


Рисунок 1.2 — Друга хвиля доцентрової білкової сигналізації після аксонотомії (пояснення в тексті) [1]. Створено за матеріалами [107]

¹⁰ ETS (E26 transformation-specific/erythroblast transformation specific) like-1.

Зазначені фактори транскрипції ініціюють транскрипційну відповідь нейрона на ушкодження [1, 100–104, 107]. У деяких випадках описаний ланцюг реакцій на тлі тригерованої аксонотомією кальпаїнзалежної та убіквітинзалежної дегенерації білкового скелета аксона [1, 32, 105] може трансформуватися в апоптотичну загибель клітини [1, 32, 103].

Паралельно, впродовж перших хвилин після аксонотомії активована нейролігінами аксолеми рецепторна тирозинкіназа ErbB2 (erythroblastosis oncogene B receptor tyrosine kinase 2) нейролемоцитів ініціює MAPK-залежний¹¹ каскад сигнальної трансдукції і до кінця другої доби після ТПН формування мієліну навколо перетнутих аксонів припиняється [1, 32, 105].

Завдяки факторам LIF (leukemia inhibitory factor) і MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), які експресуються активованими нейролемоцитами, а також завдяки антитілам до мієліну, фактору C5 комплементу й колагену VI типу — в місце травми залучаються макрофаги [1, 32, 105, 108–110], причому з 4-ї доби — крім резидентних, ще і периферичні [1, 32, 105, 108, 109]. З іншої точки зору, у дегенерації периферійної частини травмованого нерва та розвитку локального запального процесу беруть участь макрофаги фракції M1 (макрофаги, активовані класичним чином), тоді як макрофаги фракції M2 (макрофаги, активовані альтернативним шляхом) володіють протизапальними властивостями й беруть участь у процесі регенерації аксонів [1, 32, 109], зокрема в залученні та промітотичній стимуляції попередників шванівських клітин [1, 110]. Інша важлива роль макрофагів на тлі ТПН — локальна стимуляція ангіогенезу [1, 11].

Згадувані вище каскади молекулярних регуляторів активують механізми регенерації нейрона [1, 100, 103, 111], а відновний ріст аксона залежить ще й від численних позаклітинних чинників, зокрема від поверхневих білків шванівських клітин, перицитів, ендотеліоцитів і фібробластів, а також від білків новоутвореного міжклітинного матриксу [1, 32, 103, 112–114].

Втрата просторового контакту з аксонами, що дегенерують, є важливим промітотичним фактором стосовно нейролемоцитів [1, 115, 116], який діє,

¹¹ MAPK — mitogen-activated protein kinase.

зокрема, через залежний від нейрегуліну-1 сигнальний каскад [1, 108, 115–117]. Завдяки існуванню залишків ендоневрію незрілі нейролемоцити формують так звані б'юнгнерівські стрічки, які спрямовують ріст аксонів низкою факторів адгезії, наприклад, ламініном і нінджуріном-1 (ninturin 1) [1, 32, 103, 105, 111]. Описано також експресію активованими нейролемоцитами, макрофагами та фібробластами дистальної частини травмованого нерва інших регуляторів росту аксона [1, 103, 105, 111, 112].

Як результат — у тих випадках, коли після аксонотомії нейрон залишився живим, розпочинається доволі інтенсивний ріст аксона у напрямку паретичного м'яза. Відомо, що регенераційний ріст нервових волокон через зону травми розпочинається уже з 4-ї доби після перетину і негайного зшивання сідничого нерва дорослого щура і відбувається зі швидкістю 3.2 мм/день [2, 118]. Появу регенеруючих рухових волокон у дистальній частині сідничого нерва щура виявляли уже з 3-ї доби після моделювання ТПН, швидкість росту цих волокон складає 3–4.4 мм/добу [2, 119]. Причому, хоча б у миші регенерація крупних волокон (*рухових і чутливих*) розпочинається пізніше і є загалом менш результативною, ніж регенерація дрібних, вегетативних і больових волокон [2, 120].

1.4. Апоптоз і пластичність у центральних відділах нервової системи на тлі ТПН

У деяких випадках аксонотомія провокує апоптоз мотонейронів спинного мозку шляхом збільшення експресії APAF-1 (apoptotic protease activating factor 1), Бах (B-cell lymphoma 2 associated X protein), каспази-3 і каспази-9 [1, 121–123]. За цих же умов спостерігають некротичні зміни в сірій речовині спинного мозку на тлі збільшення тканинної концентрації глутамату та зменшення вмісту цАМФ [1,

123]. Наслідком поширеної загибелі нейронів спинного мозку на тлі ТПН є реактивний гліоз [1, 123–127].

З іншого боку, аксонотомія, як уже зазначалось, може завершуватися активацією нейропластичного процесу; у такому випадку на тлі хроматолізу об'єм тіла нейрона збільшується, ядро зміщується до периферії [1, 128, 129], що пов'язують з активним синтезом білків, які беруть участь у ремоделюванні зв'язків нейрона й аксоногенезі [130, 131]. Швидке ініціювання нейропластичного процесу після ТПН у дорослої людини спостерігають у спинному мозку, ростровентральній частині довгастого мозку, *locus coeruleus*, ядрах дорзальних стовпів і шва, навколоводогінній сірій речовині, таламусі та сенсомоторній корі [1, 37, 132–134].

Приміром, припускають, що ТПН обумовлює вибіркове ремоделювання кіркових синапсів [1, 37, 128, 129, 132, 133, 135], внаслідок якого ділянки кори, позбавлені звичайної аферентації, охоплюються впливами сусідніх ділянок [1, 133]. Можливим механізмом такого ремоделювання є колатеральний ріст і формування синапсів відростками нейронів сусідніх ділянок, розкриття так званих «прихованих» міжнейронних зв'язків у межах ділянки, позбавленої звичної аферентації [1, 37, 55, 136].

Загалом, перебудова нейронних мереж мозку на тлі ТПН є найімовірнішим механізмом зміни їхньої функціональної топології [126, 137–139]. Отже, успіх регенераційного процесу при ТПН значною мірою залежить від якості цього пластичного процесу, а також від виживаності і стану як мотонейронів спинного мозку, так і премоторних нейронів кори головного мозку [1, 124, 136, 140, 141].

1.5. Обмеження регенерації при ТПН і шляхи їх подолання

Незважаючи на високий авторегенераційний потенціал периферичної нервової системи, ТПН є частою причиною глибоких парезів, невропатичних

больових синдромів та інвалідизації [1, 2, 9, 85, 90, 141]. Можна стверджувати, що попри використання сучасних методів діагностики та лікування в більшості випадків відновлення втрачених функцій травмованого нерва обмежене [1, 2, 32, 37, 87, 128, 129, 132, 133, 135].

Це зумовлено принаймні 4 причинами [1]: 1) утрудненням і відсутністю оптимальної просторової організації росту аксонів у ділянці ТПН [40]; 2) постаксонотомічною і вторинною загибеллю нейронів спинномозкових вузлів, спинного і головного мозку [37, 55, 125, 128, 129, 132, 133, 135, 136]; 3) обмеженістю пластичної перебудови нейронних мереж головного і спинного мозку [37, 134, 142]; 4) незворотною атрофією денервованих м'язів [84, 126, 143].

Отже, поліпшити результати відновлення травмованого нерва можна було б трьома шляхами [1, 2]: 1) оптимізацією умов для проростання аксонів у зоні ТПН [30, 43, 97–99, 143–145]; 2) запобіганням постаксонотомічній та вторинній загибелі нейронів і стимулюванням пластичності нейронних мереж [48, 146–148]; 3) попередженням загибелі м'язових волокон і стимулюванням їхньої пластичності [41, 143].

Розробку засобів першого шляху пов'язують із удосконаленням технологій з'єднання частин травмованого нерва [1, 2, 40, 87, 90–94, 96] і зі створенням спеціальних біоінженерних імплантатів [1, 2, 30, 43, 97–99, 143–145, 149]. Другий шлях пов'язують із залученням засобів загального впливу на нейронні мережі мозку, наприклад, стовбурових клітин [1, 47, 146–148] чи засобів фізичної нейрореабілітації [1, 53]. Засобами третього шляху можна вважати внутрішньом'язову трансплантацію стовбурових клітин чи їхніх нащадків [1, 144], фізичні нейрореабілітаційні впливи [1, 53] тощо.

1.6. Мезенхімальні стовбурові клітини у лікуванні ТПН

Найбільш досліджуваним біоінженерним інструментом підтримувального впливу на нейрони мозку та ймовірним продуцентом факторів, що стимулюють

пластичність нейронних мереж, є МСК — своєрідні стромальні клітини, які можуть давати початок не лише стовбуровим клітинам такого ж фенотипу, а й клітинам, здатним до диференціації у фібробласти, остеоцити, хондроцити, адипоцити тощо [1, 47, 146–148]. Типовими джерелами МСК є жирова тканина, кістковий мозок, плацента, пуповинний канатик, пуповинна кров і пульпа зуба [1, 148, 150].

Багатогранні позитивні ефекти МСК при патології нервової системи пов'язують із патотропним хомінгом [1, 47, 151], явищем нейрогенного трансдиференціювання [1, 47, 146, 152, 153], зокрема в нейроремоциту [154–156], зі здатністю до злиття з клітинами реципієнта [1, 47, 157], мікровезикулярним [158–162], факторним [151, 154–156] чи контактним [151, 159] впливами. Крім того, МСК демонструють імуносупресивну і, ймовірно, локальну протизапальну дію [1, 47, 163, 164, 165].

Вплив локальної трансплантації МСК у речовину травмованого нерва досліджується рідше [166]; частіше досліджують відновний потенціал штучних з'єднувачів перетнутого нерва, поєднаних із цими стовбуровими клітинами [1, 30, 43, 46, 97–99, 145, 149]. Наприклад, імплантація трубчастих з'єднувачів, виповнених суспензією МСК, у зону дефекту сідничного нерва щура поліпшує функціонально-анатомічні та морфологічні показники відновлення рухової функції паретичної кінцівки [1, 149, 166, 167]. МСК, отримані з вісцеральної жирової клітковини й асоційовані з фібриновим матриксом, поліпшують регенерацію травмованого нерва [1, 43], сприяючи, окрім іншого, виживанню чутливих нейронів спинномозкових вузлів [43, 47, 145]. Такі ефекти МСК пов'язують із диференціюванням цих клітин у нейроремоциту і продукуванням ними факторів росту, зокрема BDNF (brain derived neurotrophic factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor) та FGF-2 (fibroblast growth factor 2) [1, 154, 155, 156]. Крім того, припускають істотний вплив трансплантованих МСК на імунні клітини спинного мозку — ключові учасники складних, прозапальних і згодом прорегенераційних реакцій у відповідних сегментах спинного мозку на тлі ТПН [36, 168]. Хоча, не варто нехтувати даними і щодо відсутності позитивного ефекту

МСК при ТПН, приміром, у випадку з'єднання кукс сідничого нерва щура вивернутим фрагментом алогенної зовнішньої яремної вени, заповненим алогенними МСК жирової клітковини [169].

І все ж, МСК вважають одним із традиційних засобів лікувального впливу при нейрозапальних і нейродегенеративних захворюваннях [1, 170, 171] з антиапоптотичними і пронейропластичними ефектами [1, 172–175]. Ймовірно, у зв'язку із цим інтратекальне введення МСК чинить позитивний вплив на перебіг експериментальної травми спинного мозку [1, 47, 162, 176].

1.7. Інтратекальна трансплантація МСК на тлі ТПН

Вплив інтратекальної трансплантації МСК на перебіг ТПН на даний час залишається маловивченим, причому чи не всі праці стосуються впливу цього виду стовбурових клітин на перебіг больового синдрому при компресійній ТПН [1, 47, 177]. Загалом, на даний час встановлено що інтратекальна трансплантація МСК за таких умов зменшує больову симптоматику [47, 177], зокрема, через TGF- β 1-опосередкований¹² вплив на ноцицептивні нейрони спинномозкових вузлів [47, 178] або шляхом зменшення продукції активних форм кисню у речовині заднього рогу спинного мозку [47, 179].

Цікаво, що у праці G. Chen та співавторів (2015) [178] описано міграцію і тривалу персистенцію трансплантованих клітин чи їхніх нащадків у речовину гомонічних спинномозкових вузлів і персистенцію. За цими ж даними, МСК не диференціюються у нейрони, GFAP¹³-позитивні гліюцити чи Іба-позитивні моноцити.

L. Liu та співавтори (2017) [180] спостерігали тривалий позитивний вплив на перебіг нейропатичного больового синдрому на тлі компресійної травми

¹² Transforming Growth Factor beta 1.

¹³ GFAP — glial fibrillary acidic protein.

сідничого нерва щура внутрішньовенної і інтратекальної (у *поперековому відділі*) алотрансплантації МСК, отриманих із кісткового мозку чи із жирової клітковини. Мічені трансплантовані інтратекально клітини не проникали у речовину спинного мозку і у речовину розташованих поряд із місцем введення спинномозкових вузлів, перебуваючи на їх поверхні.

Згідно із G. Fischer та співавторами (2017) [181], інтратекальна алотрансплантація кістковомозкових МСК, вконана відразу після компресійної травми великогомілкового нерва щура, супроводжувалася швидким істотним кількатижневим послабленням нейропатичного больового синдрому і проникненням трансплантованих клітин (*чи їх нащадків*) у речовину спинного мозку та спинномозкових вузлів.

C. Chen та співавтори (2016) [182] повідомляють, що інтратекальна (*на нижньопоперековому рівні*) ксенотрансплантація МСК вартонових драглів пуповинного канатика, виконана на третю добу після компресійної травми спинномозкового нерва L₅ щура, призводить до швидкого зменшення проявів нейропатичного больового синдрому, яке триває до кінця десятиденного періоду спостереження і супроводжується проникненням трансплантованих клітин (*чи їх нащадків*) у гомонімну ділянку спинного мозку — на тому ж рівні і в основному на тому ж боці, що і травма.

J. Li та співавтори (2017) [183] виявили, що інтратекальна (*на рівні поперекової цистерни*) алотрансплантація кістковомозкових МСК, попередньо стимульованих IL-1 β , відразу перед чи через 7 діб після компресійної травми спинномозкового нерва L₅ щура швидко і на тривалий час зменшує прояви нейропатичного больового синдрому, пригнічує локальний нейрозапальний процес, активацію мікроглії і астроцитарної глії, а також супроводжується міграцією трансплантованих клітин у гомонімну ділянку задньої частини спинного мозку.

Цікаво, що при прямій алотрансплантації генетично модифікованих МСК у речовину спинномозкового вузла на тлі компресійного ушкодження гомонімного спинномозкового нерва спостерігають їхню чи їхніх нащадків персистенцію до

трьох, у деяких випадках — до чотирьох тижнів після трансплантації [184]. І у 12% випадків відмічають формування у спинномозкових вузлах проліфератів цих недиференційованих МСК [184].

За даними Y. Teng та співавторів (2019) [185] поперекова інтратекальна алотрансплантація МСК кістково-мозкового походження, виконана на поперековому рівні через 4-5 діб після ініціювання хронічної компресії одного з поперекових спинномозкових вузлів, обумовлює тимчасове, кількядобове зменшення надмірної тактильної чутливості відповідної лапи — ознаки нейропатичного больового синдрому. Зі слів авторів, вони не спостерігали проникнення МСК ані у речовину спинного мозку, ані у речовину спинномозкового вузла¹⁴. Виявлений протибольовий ефект МСК пов'язують із вивільненням цими клітинами певних факторів, які у нез'ясований спосіб зменшують експресію клітинами мікроглії спинного мозку пуринергічних рецепторів P2X4 [47].

Відмітимо також, що згідно із Y. Zhang та співавторами (2021) [186], інші стовбурові клітини — людські стовбурові клітини нервового гребеня — трансплантовані у ділянку ТПН щура, чинять важливий для зменшення проявів нейропатичного больового синдрому ефект на речовину спинного мозку у вигляді зменшення активації астроцитарної глії, мікроглії, активації ERK/NF- κ B-сигнального шляху та експресії TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1).

Описані щойно впливи інтратекальної трансплантації МСК на перебіг нейропатичного больового синдрому на тлі компресійної ТПН, а також їхній вплив на квазізапальний процес у спинному мозку заперечуються результатами S. Schäfer та співавторів (2014) [187]. Ці ж дані доводять відсутність проникнення МСК у речовину спинного мозку із підпавутинного простору за таких експериментальних умов.

Позитивний вплив МСК, трансплантованих інтратекально, виявлено також і на моделі травми спинного мозку [1, 47, 162].

¹⁴ мабуть, йдеться про компресований вузол.

Також, існує ряд даних щодо ефективності внутрішньовенної трансплантації МСК на тлі ТПН. Приміром, S.M. Matthes та співавтори (2013) [188] описують істотно більші значення SFI¹⁵ на тлі розчавлення сідничого нерва щура і негайної внутрішньовенної аллотрансплантації МСК кістково-мозкового походження протягом другого і третього тижнів спостереження. Кількаразова внутрішньовенна аллотрансплантація генетичномодифікованих МСК жирової клітковини на моделі компресійного ушкодження сідничого нерва щура не лише послаблює прояви нейропатичного больового синдрому, але і зменшує кількість апоптотичних клітин у речовині спинного мозку [189]. Причому переконливих, підкріплених імуногістохімічно даних щодо персистенції цих клітин чи їх нащадків у речовині головного і спинного мозку, як і у обох сідничих нервах, у цьому випадку не отримано [189].

D. Siniscalco та співавтори (2011) [190] на тлі травми велико- і малогомілкового нервів миші і внутрішньовенної ксенотрансплантації людських кістково-мозкових МСК через тиждень і до 90-ї доби після травми спостерігали стійке зменшення проявів нейропатичного больового синдрому. У цьому ж випадку дані молекулярно-генетичного і моноантигенного імуногістохімічного дослідження вказують на присутність трансплантованих клітин чи їхніх нащадків у речовині головного та спинного мозку.

J.R. Bingham та співавтори (2019) [191] описують позитивний ефект зрошування зони ТПН і негайної та повторюваної кілька разів протягом наступних трьох тижнів внутрішньовенної аллотрансплантації на перебіг цього виду травми.

Таким чином, раціонально припускати, що інтратекальна трансплантація МСК є одним із засобів підтримувального і пронейропластичного впливу на нейронні мережі мозку (рис. 1.3) і тому може мати позитивний ефект при ТПН [1, 47].

¹⁵ у первинній модифікації формули підрахунку індексу.

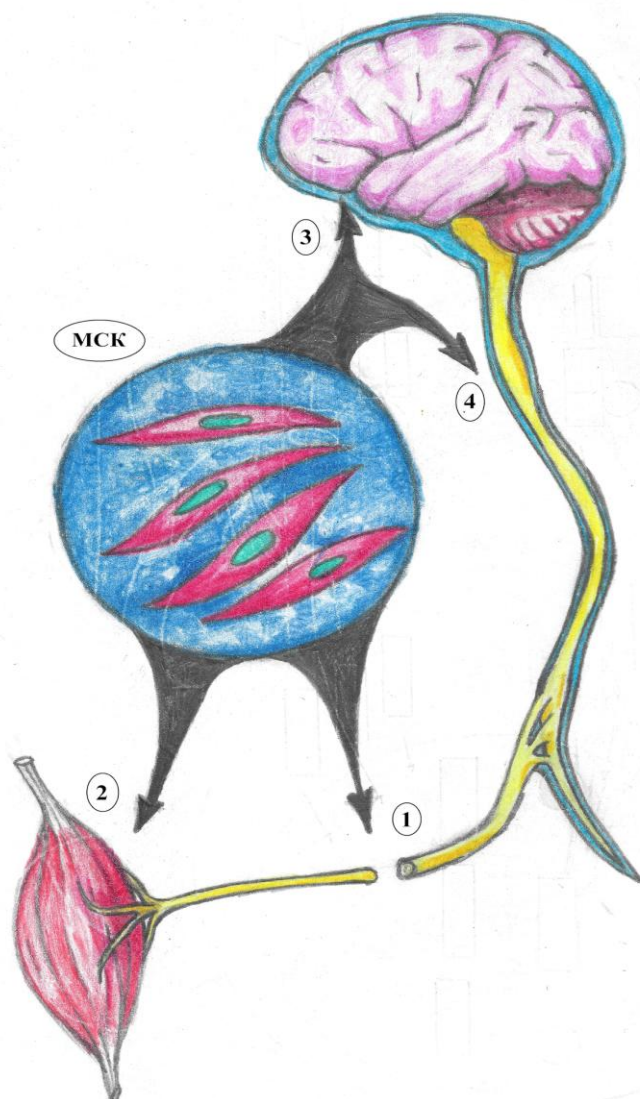


Рисунок 1.3 — Можливі точки прикладання тканинних ефектів МСК при ТПН: 1 — впливи на тканинні процеси у епіцентрі ТПН і регенерації нервових волокон; 2 — впливи на процеси денерваційної атрофії і пластичності у товщі паретичного м'яза; 3 і 4 — впливи на процеси дегенерації та пластичності у головному (3) чи спинному (4) мозку [1]

1.8. Методологія дослідження засобів відновного лікування ТПН

Дослідження ефективності будь-якого нового засобу відновлення функції травмованого нерва здійснюється в експериментальних умовах, на різноманітних

моделях цієї патології. Ймовірно, найрозповсюдженішою моделлю ТПН на даний час є травма сідничого нерва зрілого щура, зокрема, його повний перетин [2, 60, 192–197]. Про це свідчать, зокрема, дані мета-аналітичного дослідження F.J. Vela та співавторів (2020) [60], згідно з якими, найчастіше вживаним видом експериментальних тварин у дослідженнях ТПН є щури, нервом задньої кінцівки, на якому найчастіше моделюють лацераційну ТПН (повний перетин нерва), є сідничий нерв, найпопулярнішим способом наркотизації залишається системне введення наркотичних засобів, а методом з'єднання кукс нерва — мікронейрорафія нейлоновими нитками товщиною «10-0».

Тривалий моніторинг наслідків — ключова вимога з точки зору контролю якості і безпечності будь-якого нового методу лікування. Тим не менш, на даний час у якості тривалості спостереження найчастіше обирають період у 9–12 тиж після експериментальної ТПН [47, 60], а перелік праць, де б на моделі перетину сідничого нерва і його негайної реконструкції стан нервово-м'язового апарату спостерігали протягом більш ніж 12-13 тиж — обмежений [87, 191, 197–201]. Зокрема, за спостереженнями F.J. Vela та співавторів (2020), серед усіх експериментальних праць, у яких досліджували ТПН, частка робіт, де тривалість спостереження становила 1–4 тиж складала 31.5 %, 5–8 тиж — 20.2 %, 9–12 тиж — 22.5 %, 13–16 тиж — 7.9 %, 17–24 тиж — 6.7 %, >24 тиж — 11.2 % [60].

Однак, згідно із розрахунковими даними, істотне збільшення SFI для випадку перетину і негайної нейрорафії сідничого нерва щура слід очікувати у інтервалі до 20-го тижня спостереження [61].

Кінцеву верифікацію результату моделювання ТПН здійснюють поведінковими і функціонально-анатомічними тестами, електронейроміографічно і морфометрично [2, 47, 60], причому, мабуть найпоширенішим інструментом оцінки вільної рухової активності паретичної кінцівки є SFI [1, 47, 61]. Однак, дані щодо кореляції результатів цих трьох класів дослідницьких інструментів при травмі сідничого нерва в умовах експерименту залишаються суперечливими [40, 175, 202–204].

Також, залишаються нез'ясованими й інші питання, наприклад, стандартизація хірургічної складової моделі ТПН, засоби верифікації регенерації нерва й межі клінічної трансляції отриманих даних [2].

1.9. Висновки до розділу 1

Наявні на сьогодні дані свідчать, що ТПН є однією з важливих причин інвалідизації та пов'язаних із нею економічних витрат. Причина такої ситуації — неповне відновлення втрачених функцій внаслідок неповноцінного росту аксонів у місці травми, загибелі нейронів центральних і периферичних відділів нервової системи й атрофії денервованих м'язів. Поліпшення результатів відновного лікування ТПН значною мірою залежить не лише від удосконалення засобів впливу на регенераційний процес в епіцентрі травми, а й від розробки засобів підтримувального і пропластичного впливу на нейронні мережі мозку та денервовані м'язи. Оскільки МСК є найдоступнішим і найширше апробованим біоінженерним інструментом такого впливу на нейронні мережі, їх інтратекальна трансплантація на тлі ТПН може мати істотний позитивний ефект. Для з'ясування якості і величини такого ефекту заплановано і виконано представлене дослідження. Його важливою частиною є валідація моделі повного перетину сідничого нерва щура і з'ясування кореляції між отриманими на цій моделі функціонально-анатомічними, електронейроміографічними і морфометричними даними.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні тварини і експериментальні групи

Дослідження виконано на 159 білих безпородних щурах-самцях віком 4-6 міс, масою 280–380 г, виводку віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», яких утримували за природного освітлення, кімнатної температури та харчування збалансованим комбінованим кормом *ad libitum*.

Під час виконання роботи дотримувалися принципів біоетики і гуманного поводження з тваринами, сформульованими Директивою Ради ЄС 86/609/ЕЕС «Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), Європейською Конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (1986) та Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). На проведення дослідження отримано дозвіл Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 155 від 31.01.2022 р.) і Комітету з біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 39 від 18.05.2022 р.).

Сформовано шість експериментальних груп [2, 47]:

- 1) група несправжньо-оперованих (sham-operated) тварин, яким виконували хірургічний доступ до сідничого нерва (**Sham**; n=32);
- 2) група, тваринам якої виконували перетин (sectio) сідничого нерва (**Sect**; n=33);

- 3) група, тваринам якої виконували перетин сідничого нерва та негайне епіневральне його зшивання (neurorrhaphia, або neurographia; **Raph**; n=32);
- 4) група, тваринам якої виконували перетин сідничого нерва, негайне епіневральне його зшивання і відтерміноване інтратекальне введення фізіологічного розчину (physiological solution; **Phys**; n=31);
- 5) група, тваринам якої виконували перетин сідничого нерва, негайне епіневральне його зшивання і відтерміноване інтратекальне введення суспензії мультипотентних стромальних стовбурових клітин шкіри дорослої людини (dermal multipotent stromal stem cells — **DrSC**; n=15);
- 6) група, тваринам якої виконували перетин сідничого нерва, негайне епіневральне його зшивання і відтерміноване інтратекальне введення суспензії МСК пуповинної артерії людини (umbilical artery-derived multipotent mesenchymal stem cells — **MSC-UA**; n=16).

Інтратекальне введення у тварин груп **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA** здійснювали на 13-15-ту добу після моделювання ТПН [47]. З груп **Sham**, **Sect** і **Raph** через 4, 8 і 12 тиж після моделювання ТПН виводили певну кількість тварин для електрофізіологічного і морфологічного дослідження (табл. 2.1). Для решти тварин дослідження експеримент завершували через 24 тиж від моменту моделювання ТПН.

Таблиця 2.1. Склад експериментальних груп і динаміка виведення тварин з експерименту

Термін виведення тварин, тиждень експерименту	Експериментальні групи					
	Sham	Sect	Raph	Phys	DrSC	MSC-UA
4	8	8	7	6		
8	6	6	7	6		
12	6	7	6	6		
24	12	12	12	13	15	16
Загальна кількість тварин у групі	32	33	32	31	15	16

2.2. Моделювання ТПН

Хірургічні втручання здійснювали на базі ІНХ за загального знеболення тварини, виконаного шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину гідрохлориду (15 мг/кг, «Biowet», Польща) і кетаміну гідрохлориду (75 мг/кг, «Фармак», Україна)¹⁶ [2, 47]. Індивідуальні дози препаратів розраховували виходячи із маси тварини. Стан задовільної наркотизації верифікували за такими критеріями: очевидний екзофтальм і відсутність рогівкового рефлексу, відсутність відсмикування задньої лапи при сильному притисканні стопи до поверхні укладки тварини, поверхневі ритмічні дихальні рухи і відсутність синхронних із респіраторним циклом рухів вібрисів. За наявності перелічених ознак тварину укладали у стандартному фізіологічному положенні черевцем донизу, кінцівки фіксували мотузками до країв хірургічного столика, шкіру задньобічної поверхні **лівого**¹⁷ стегна голили ножицями і обробляли антисептичним розчином (Бетадин, “EGIS”, Угорщина).

У помірних асептичних умовах шкіру розсікали вздовж лінії найбільш поверхнево розташованої зовнішньої поверхні стегнової кістки, візуалізували місце прикріплення сухожилка короткої головки двоголового м'яза стегна (*m. biceps femoris*), у цій зоні проводили лінійний розріз вздовж кістки і мобілізовану головку м'яза відводили вбік [2, 47]. У розкритій кишені між мобілізованою головою, кісткою та іншими, інтактними м'язами стегна виявляли та відділяли від оточуючих тканин стовбур сідничого нерва на проміжку від виходу із

¹⁶ Розчин для внутрішньоочеревинної ін'єкції готували наступним чином. У шприц об'ємом 10 мл набирали вміст однієї ампули кетаміну гідрохлориду (2 мл, 100 мг), 1 мл ксилазину гідрохлориду (20 мг) і 5 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Отримували розчин з концентрацією ксилазину 2.5 мг/мл і кетаміну 12.5 мг/мл. Об'єм введення отриманого розчину розраховували для кожної тварини індивідуально, виходячи з її маси і зазначеного вище дозування обох препаратів на кілограм живої маси. Зокрема, якщо маса тіла щура x кг, то для досягнення задовільного знечулення необхідно $15 \cdot x$ мг ксилазину та $75 \cdot x$ мг кетаміну, тобто $\frac{15 \cdot x \text{ мг}}{2.5 \text{ мг/мл}} = \frac{75 \cdot x \text{ мг}}{12.5 \text{ мг/мл}} = 6 \cdot x$ мл приготовленого розчину.

¹⁷ Втручання здійснювали на лівій задній кінцівці, оскільки: **1)** сідничий нерв розташовується каудальніше стегнової кістки, отже для зручнішого маніпулювання на ньому за ведучої правої руки хірурга тварина повинна укладатися головою вліво; **2)** із двох сідничих нервів при такій укладці ближче до хірурга перебуватиме лівий сідничий нерв, правий — розташовується далі, причому за тазово-хвостовим підвищенням рострокаудальної осі тіла тварини.

порожнини малого таза до його розгалуження на основні гілки (рис. 2.1 А, В) [2, 47]. У групі **Sham** хірургічне втручання на цьому етапі завершували, пошарово зашиваючи сепарований від кістки край короткої головки двоголового м'яза стегна (*m. biceps femoris*) і сухожилкову частину широкого бічного м'яза стегна (*m. vastus lateralis*) у місці її прикріплення до стегнової кістки, а також краї шкіри вузловими швами (ум. № 3-0, ETICON, США) [2]. У групі **Sect** мобілізований від оточуючих тканин стовбур сідничного нерва офтальмологічними ножицями перетинали на рівні середньої третини стегна¹⁸, відмічали швидку ретракцію проксимальної кукси (рис. 2.1 С) і після зупинки кровотечі втручання завершували описаним вище чином [2]. У групах **Raph**, **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA** кукси перетнутого сідничного нерва з'єднували торець-у-торець 3-6 (в залежності від товщини нерва) епіневральними вузловими швами з помірним осьовим натягом нерва монофіламентними нитками, товщиною «8.0»-«10.0» (ETICON, США) під 10-14-кратним збільшенням операційного мікроскопа (рис. 2.1 D), після чого втручання завершували описаним вище чином. У всіх випадках хірургічну рану шкіри обробляли розчином повідон-йоду (Бетадин, “EGIS”, Угорщина) [2, 47].

З метою профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (Корпорація «Артеріум», Україна) у дозі 1 млн. ОД на 1 кг живої маси¹⁹. У якості протизапальної і протибольової терапії використовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону (“KRKA”, Словенія) у дозі 6 мг/кг живої маси²⁰ [2, 47].

¹⁸ У верхній третині стегна від основного стовбура сідничного нерва відходять гілки до м'язів задньої поверхні стегна, ушкодження яких унеможливило визначення SFI через істотніший парез задньої кінцівки. У нижній третині стегна нерв розділюється на основні гілки.

¹⁹ Розчин для підшкірного введення готували наступним чином. Вміст одного флакону біциліну-5 (1 500 000 ОД) розчиняли в 5 мл фізіологічного розчину хлориду натрію, отримуючи концентрацію препарату 300 000 ОД/мл. Індивідуальний об'єм введення розчину розраховували за формулою $\frac{1\,000\,000\text{ ОД/кг} \cdot m\text{ кг}}{300\,000\text{ ОД/мл}}$, де *m* — маса тварини у кілограмах.

²⁰ Розчин для внутрішньоочеревинного введення готували наступним чином. Вміст 2 ампул дексаметазону (4 мг, 1 мл у кожній) набирали у шприц об'ємом 2 мл. Індивідуальний об'єм введення розчину розраховували за формулою $\frac{6\text{ мг/кг} \cdot m\text{ кг}}{4\text{ мг/мл}}$, де *m* — маса тварини у кілограмах.

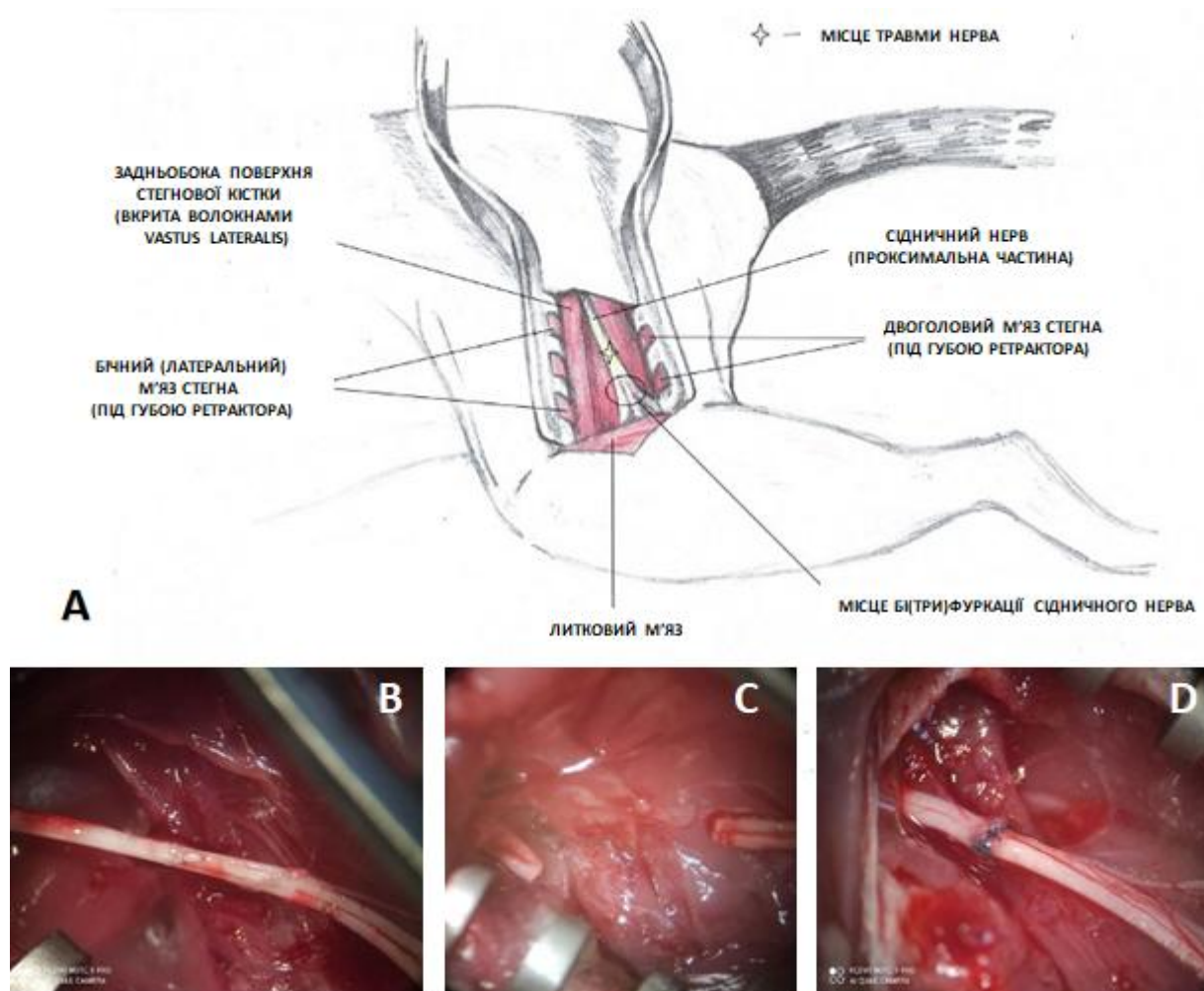


Рисунок 2.1 — Моделювання травми сідничого нерва [2]. **A** — Схематичне зображення хірургічного доступу до лівого сідничого нерва щура. **B–D** — інтраопераційні мікрофото хірургічної рани після виконання основного етапу втручання у групах **Sham (B)**, **Sect (C)** **Raph (D)**: **B** — стовбур сідничого нерва, звільнений від навколишніх тканин (усі експериментальні групи); **C** — сідничий нерв після виконання перетину з ділянкою ретракційного діастазу між проксимальним і дистальним куксами (групи **Sect**, **Raph**, **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA**); **D** — сідничий нерв після виконання перетину і негайного з'єднання кукс 5 вузловими швами «кінець-у-кінець» (групи **Raph**, **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA**); збільшення — $\times 14$

Після зазначених маніпуляцій тварин протягом 2–4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря до відновлення поведінкової

активності²¹, у подальшому — у віварії ІНХ у клітках розміром 55×33×20 см (довжина×ширина×висота) по 3-6 особини, за звичних умов [2, 47].

2.3. Виділення, фенотипування і культивування трансплантованих клітин

Джерелом клітин, використаних для трансплантації у даному дослідженні, були артерії пуповини (n=2) людини та зразки шкіри дорослої людини обох статей, отримані шляхом punch-біопсії (n=2). Кріонсервовані клітинні культури були надані і використані для цього дослідження к.біол.н. Рибачук О.А. у межах укладеного договору про співпрацю з ІФБ [47] (*див. вище*).

Первинно клітини виділяли із вказаного біологічного матеріалу ферментативним методом, утримуючи у розчині 0.2 % колагенази (Sigma, США) протягом 40-60 хв за температури 35-37°C у стерильних умовах [47]. Після первинного підрахунку кількості клітини переносили у флакони для культивування, отримуючи поверхневу щільність $4-5 \times 10^4$ клітин/см² [47]. Перший та подальші пасажі клітин проводили при 80–85 % конфлуентності моношару, знімаючи клітини за допомогою 0.05 % розчину трипсину/версену (Cargicorn, Німеччина), та пересаджували їх у нові флакони з поверхневою щільністю 2×10^3 клітин/см² [47]. Клітини культивували у базовому середовищі α -MEM (Sigma, США) з додаванням 5%-фетальної бичачої сироватки (Sigma, США) і 1% стократного розчину пеніциліну/стрептоміцину (Cargicorn, Німеччина) до 3-го пасажу [47].

Відсоток загиблих та життєздатних клітин визначали на 3-му пасажі за допомогою лазерного цитофлюориметра-сортера BD FACSria (Becton,

²¹ У деяких випадках (тривалість наркозу більш ніж ~40 хв, зимовий період часу), використовували внутрішньом'язову ін'єкцію атіпамезолу гідрохлориду (Реверсон, ТОВ «Бровафарма», Україна). Розчин для ін'єкції готували з первинного розчину атіпамезолу гідрохлориду з концентрацією 5 мг/мл шляхом розведення у фізіологічному розчині у співвідношенні 1 до 9. З приготовленого розчину вводили об'єм, який дорівнював десятій частині від об'єму розчину кетаміну та ксилазину, використаного для наркотизування тварини (*див. вище*).

Dickinson and Company, США), оцінюючи рівень проникнення у клітини з пошкодженою мембраною флюорофора 7-аміноактиноміцину D (Becton, Dickinson and Company, США). Оцінку експресії поверхневих маркерів CD73, CD90, CD105, CD34, CD45, CD166, CD271, CD117 та HLA-DR здійснювали на лазерному цитофлюориметрі-сортері BD FACSAria антитілами (Becton, Dickinson and Company, США) [47]. Прогеніторний потенціал оцінювали за здатністю до остеогенного та адипогенного диференціювання, яке стимулювали стандартною методикою [47, 205].

У подальшому клітини відмивали, додавали кріопротектор FreezeMe Two (Capricorn, Німеччина) і заморожували, поступово зменшуючи температуру до -80°C протягом доби, а на наступний день кріопробірки з клітинами поміщали у пари рідкого азоту (-186°C) [47].

Розморожування кріоконсервованої суспензії клітин здійснювали на водяній бані при температурі 37°C протягом 1-2 хв, відтак клітини відмивали від кріопректору шляхом додавання чистого базового середовища α -MEM (Sigma, США), центрифугували при відцентровому прискоренні 300 g протягом 5 хв за температури 20°C [47]. Процедуру відмивання повторювали у стерильному розчині DPBS (Capricorn, Німеччина) [47]. Суспензію клітин переносили у фізіологічний розчин і формували необхідну для трансплантації концентрацію (250 тис. клітин у 100 мкл) [47].

Починаючи з першого пасажу і у подальшому клітини обох видів демонстрували характерну фібробластоподібну морфологію, високу адгезивність до пластика, проліферативні властивості (рис. 2.2 А, Б) і високу виживаність: частка життєздатних клітин становила $93.55\% \pm 3.35\%$ (MSC-UA; $n=2$) та $96.30\% \pm 2.60\%$ (DrSC; $n=2$) [47].

Для MSC-UA відмічали високий рівень експресії маркерів мультипотентних клітин — CD73 ($99.40\% \pm 0.50\%$), CD90 ($98.80\% \pm 1.20\%$) та CD105 ($98.00\% \pm 0.70\%$) [47]. Для DrSC теж виявляли інтенсивну експресію CD73 ($99.90\% \pm 0.00\%$), CD90 ($99.50\% \pm 0.10\%$) та CD105 ($99.15\% \pm 0.65\%$) [47]. Натомість, експресію маркерів гемопоетичних стовбурових клітин CD34 та CD45, а також антигенів комплексу

гістосумісності HLA-DR у обох культурах не спостерігали [47]. Серед DrSC виявляли клітини з експресією маркерів стовбурових клітин, похідних нервового гребня (СКНГ) — CD166 ($39.25\% \pm 2.65\%$) і CD271 ($1.10\% \pm 0.30\%$) [47]. Також, значна кількість ($54.75\% \pm 3.25\%$) серед усіх культивованих DrSC експресувала CD117 [47].

Забарвлення обох культур Oil Red після стимулювання направленого розвитку виявило численні внутрішньоклітинні ліпідні включення, що підтверджує адипогенне диференціювання обох видів клітин [47]. Додавання субстрату BCIP/NBT (Liquid Substrate System, Sigma, USA) до культур обох видів та взаємодія з цим субстратом лужної фосфатази культивованих клітин, засвідчило успішне їх диференціювання за остеогенним типом [47]. Цей висновок підтверджувався також аналізом культур, у яких за допомогою забарвлення алізариновим червоним виявляли кальцифікати [47].

Загалом, можна стверджувати, що обидва використані для трансплантації види стромальних клітин мали мінімальний набір ознак мультипотентності: морфологічні й імунофенотипові властивості, а також здатність до спрямованого диференціювання по остеогенному та адипогенному шляху [47].

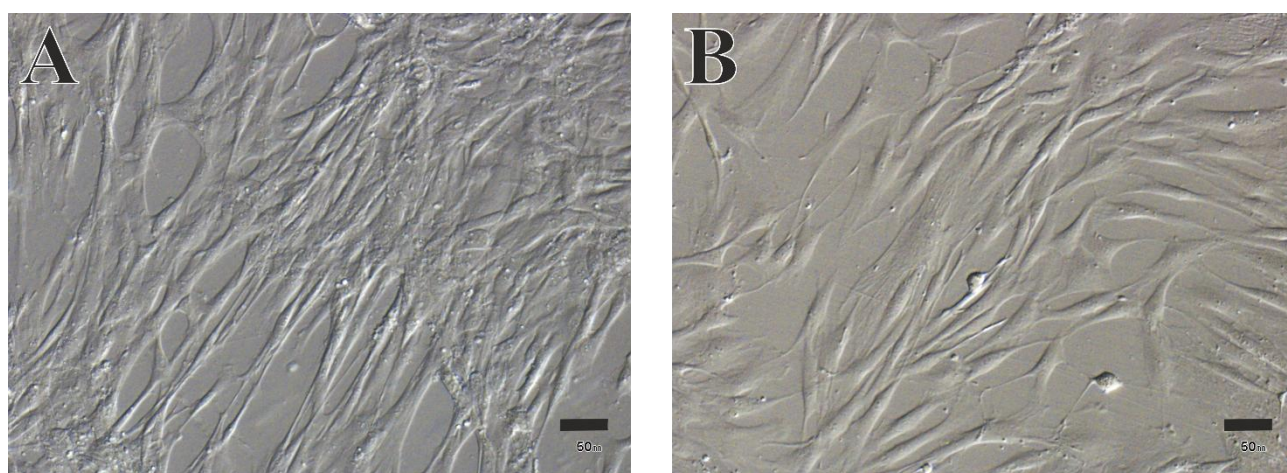


Рисунок 2.2 — Культури MSC-UA (А) і DrSC (Б) на 3-му пасажі [47]. Мікрофотографії отримано за допомогою фазово-рельєфного мікроскопа. Масштабна смужка — 50 мкм

2.4. Інtrateкальна трансплантація клітин

Для здійснення інtrateкальних ін'єкцій тварини груп **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA** на 13-15-ту добу після моделювання ТПН наркотизували описаним вище чином. У стані глибокої міорелаксації тварини, після обережного згинання шийного відділу хребта голку інсулінового шприца через шкіру перпендикулярно доводили до поверхні потиличної кістки на ~5 мм вище орієнтовної проєкції атлanto-потиличного суглоба [47]. Далі вістря голки обережно зміщували по поверхні кістки каудально до відчуття першого “провалу” (перфорації задньої атлanto-потиличної перетинки), занурювали на 1-2 мм до відчуття другого “провалу” (перфорації твердої мозкової оболони) [47]. З метою верифікації положення голки обережно аспірували певний об'єм спинно-мозкової рідини [47]. Тіло шприца замінювали таким, що було заповнено фізіологічним розчином хлориду натрію (*група Phys*) або суспензією клітин (*групи DrSC і MSC-UA*), і обережно вводили 0.1 мл вмісту [47]. У такий спосіб тваринам групи **Phys** вводили 0.1 мл фізіологічного розчину, а тваринам груп **DrSC** і **MSC-UA** — 0.1 мл суспензії з $\sim 250 \times 10^3$ клітин на одну тварину (рис. 2.3) [47]. Шприц разом з голкою обережно виймали, у подальшому тварину утримували в умовах підвищеної температури повітря до відновлення поведінкової активності.

Ускладнення у вигляді зупинки дихання і серцебиття, генералізованих клоніко-тонічних судом, погіршення поведінкової активності тварини після виходу зі стану загального знечулення спостерігали нечасто [47].

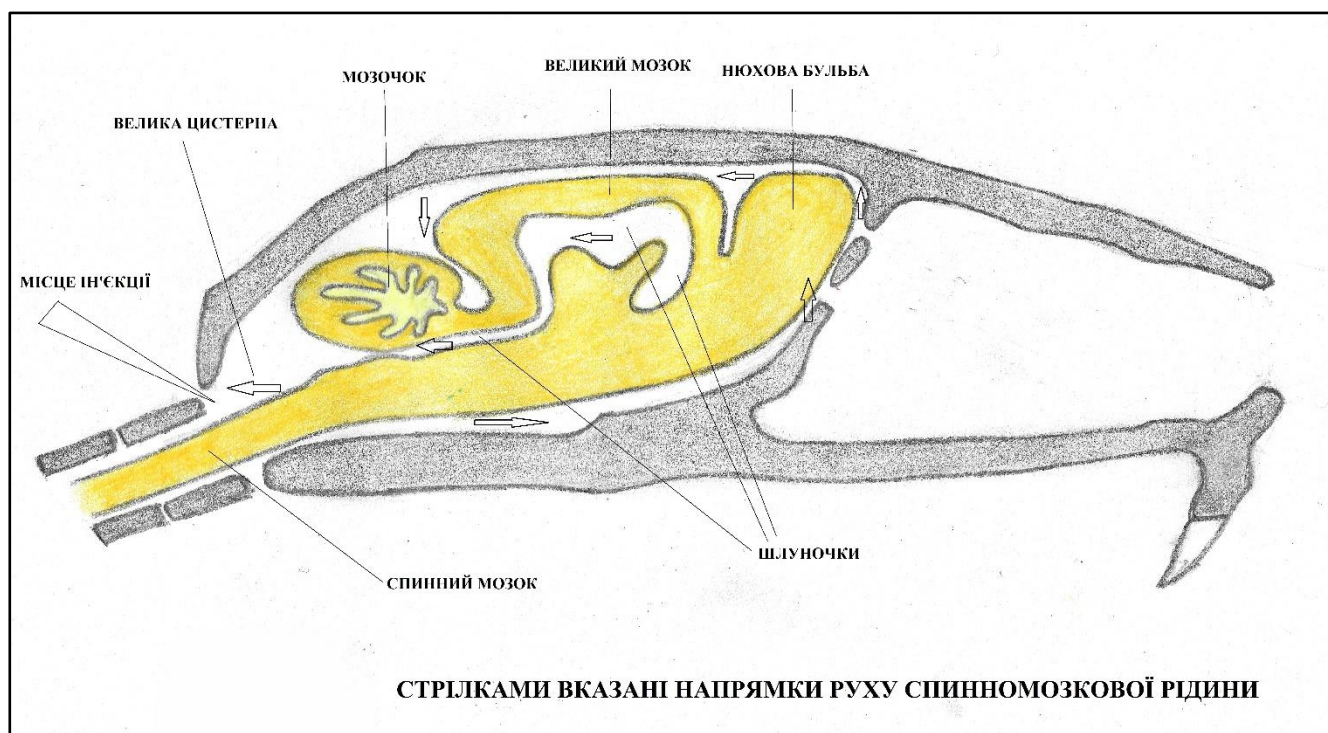


Рисунок 2.3 — Схематичне зображення сагітального розрізу черепа дорослого щура з візуалізацією місця ін'єкції суспензії стовбурових клітин [47]. Прозорими стрілками показано можливий рух ліквору

2.5. Критерії виключення, величина і причини неочікуваних втрат експериментальних тварин

Тварини з ознаками гнійно-запальних ускладнень і трофічних виразок паретичної кінцівки чи прилеглих ділянок, а також тварини з ознаками автофагії вилучали з експерименту шляхом хімічної евтаназії з використанням внутрішньоочеревинного введення 1% розчину (10 мг/мл) тіопенталу натрію (ПАТ «Київмедпрепарат») [2, 47]. У такий спосіб було втрачено дві тварини групи **Sect** на 1-му тижні і одну тварину цієї ж групи на 18-ту добу після моделювання ТПН, а також одну тварину групи **Phys** — на 10-ту добу і дві тварини цієї ж групи — на 28-му добу після моделювання ТПН.

З інших, спеціально не з'ясовуваних причин під час експерименту загинуло 17 тварин протягом перших двох діб після моделювання ТПН²² та 14 тварин у подальшому періоді спостереження²³.

Усі, перелічені у цьому підрозділі тварини, не зараховували до експериментальних груп, не відображали у кількісних показниках груп (див. підрозділ 2.1, табл. 2.1), не використовували для електронейроміографічного і морфологічного досліджень. Значення SFI однієї тварини групи **Sham**, яка загинула на 5-му місяці спостереження, і двох тварин групи **DrSC**, які загинули на 18-му тижні спостереження, було використано у статистичному аналізі на термінах, котрі передували загибелі.

2.6. Визначення функціонального індексу сідничного нерва (SFI)

Величину SFI визначали на базі ІНХ в усіх експериментальних групах через умовні 4, 8, 12, 16, 20 і 24 тиж після операції. Перед виведенням з експерименту в зазначені терміни тваринам обов'язково проводили тестування. Величина мінімального терміну тестування зумовлена фактом недостовірності SFI протягом перших 3 тиж після травми сідничного нерва щура [2, 32, 204]. Відмінності між термінами визначення SFI²⁴ окремих тварин складали 29%²⁵ від величини терміну спостереження — для кінця 4-го тижня, 11 %²⁶ — для кінця 8-го, 6 %²⁷ — для кінця 12-го і 4 %²⁸ — для кінця 24-го тижня спостереження.

²² 6 тварин групи **Sham**, 6 тварин групи **Sect**, 4 тварини групи **Raph** і 1 тварина групи **MSC-UA**.

²³ а) 1 тварина групи **Sect** — на 5-му місяці, 1 тварина групи **Raph** — на першому тижні; б) 4 тварини групи **Phys** — на 7-му (n=1), 17-ту (n=1) і 14-ту (n=2, у зв'язку із введенням фізіологічного розчину у велику цистерну) добу після ТПН; в) 6 тварин групи **DrSC** — у зв'язку із введенням суспензії клітин у велику цистерну, тобто на 14-ту (n=2) і 15-ту (n=4) добу після ТПН; г) 2 тварини групи **MSC-UA** — у зв'язку із введенням суспензії клітин у велику потиличну цистерну, тобто на 14-ту (n=1) і 15-ту (n=1) добу після ТПН.

²⁴ і виконання ЕНМГ та морфологічних досліджень.

²⁵ 3 тварини групи **Sham** 4 тижні – 8 днів після терміну запланованого виведення;

²⁶ 3 тварини групи **Sect** 8 тижнів – 6 днів до терміну запланованого виведення;

²⁷ 1 тварина групи **Phys** 12 тижнів – 5 днів до терміну запланованого виведення;

²⁸ 3 тварини групи **Phys** 24 тижні – 7 днів після терміну запланованого виведення; 1 тварина групи **Sham** 24 тижні та 2 тварини групи **Sect** 24 тижні – 7 днів до терміну запланованого виведення;

Відбитки стоп, необхідні для розрахунку SFI, отримували на паперовій стрічці, що вкривала дно тунельованої горизонтальної доріжки [2, 47, 203, 206, 207]. Безпосередньо перед тестуванням кожен тварину тренували, пропускаючи крізь тунель. Після нанесення гуаші на підошовну поверхню стоп задніх лап тварину відпускали у тунель, який закінчувався кліткою. На отриманих під час неперервного односпрямованого крокового руху відбитках стоп вимірювали відстані між відбитками основних анатомічних точок стопи та розраховували SFI за формулою Bain–Mackinnon–Hunter [2, 47, 203] (рис. 2.4):

$$SFI = -38.3 \cdot \frac{PL_E - PL_N}{PL_N} + 109.5 \cdot \frac{TS_E - TS_N}{TS_N} + 13.3 \cdot \frac{IT_E - IT_N}{IT_N} - 8.8, (1)$$

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

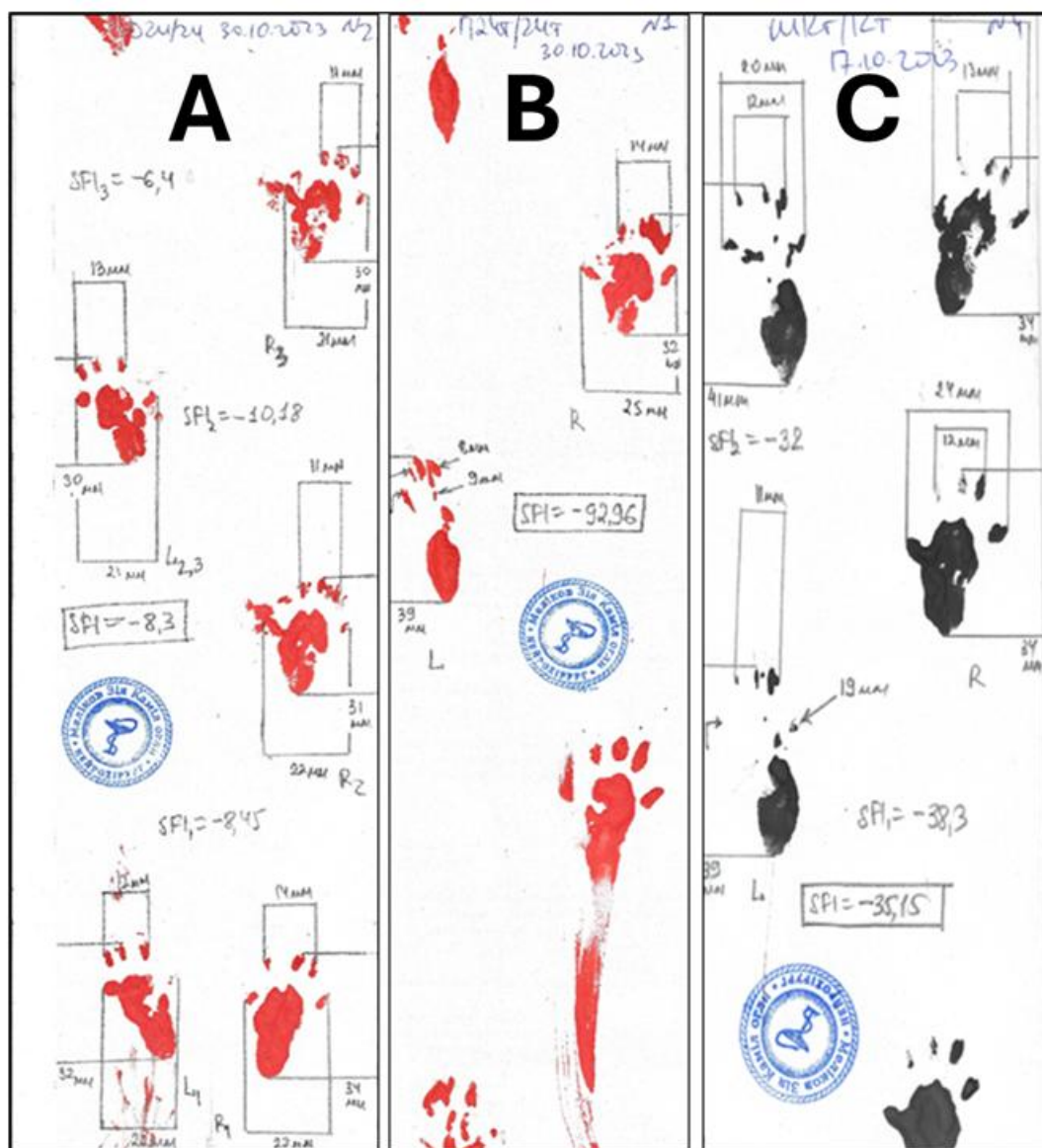


Рисунок 2.4 — Приклади вимірювання показників, використаних для розрахунку SFI за відбитками стоп тварин групи **Sham** (A), **Sect** (B) і **Raph** (C) [2]

2.7. Електронейроміографічне дослідження

Стимуляційну електронейроміографію (ЕНМГ) виконували на базі ІФЛ через 4, 8, 12 та 24 тиж після моделювання травми (див. табл. 2.1), невдовзі після отримання відбитків стоп для визначення SFI. Для проведення ЕНМГ тварину наркотизували внутрішньоочеревинним введенням 1% розчину (10 мг/мл)

тіопенталу натрію (ПАТ «Київмедпрепарат»). У деяких випадках, за передчасного зменшення глибини наркозу використовували внутрішньоочеревинним введення розчину кетаміну та ксилазину (*див. вище*). З описаного у підрозділі 2.5 доступу розкривали сідничий нерв, звільняючи його із рубцевих тканин. Електрод заземлення, зволожений 0.9 % розчином натрію хлориду, розміщували під черевцем. Проксимальніше ділянки травми нерв охоплювали двома контактами стимулювального електроду власної конструкції (рис. 2.5 А, В), уникаючи дотику до навколишніх тканин. Кожен контакт виготовляли із голки шприца ємністю 5 мл; зовнішній діаметр голки складав 0.7 мм, довжина — 38 мм, електричний опір — до 0.1 Ом (рис. 2.5 А). Стимулювальний струм генерували чотирьохканальним електронеуроміографом «М-Тест» (ТзОВ НВП «DX-СИСТЕМИ», Харків) пакетами по 10 імпульсів, з тривалістю кожного імпульса 0.2 мс і його величиною 6 мА, з частотою імпульсів у пакеті 1 Гц. Реєструвальний електрод виготовляли із голки шприца з аналогічними геометричними і електротехнічними характеристиками, вводили у товщу триголового м'яза литки (*m. triceps surae*), стиснутого між великим і вказівним пальцями дослідника, паралельно основній осі гомілки, в місце найоб'ємнішої частини м'яза (рис. 2.5 В). Відстань між стимулювальним та реєструвальним електродами становила ~25 мм. Імпульси реєстрували і обробляли зазначеним вище електронеуроміографом та програмним пакетом «М-тест» (ТзОВ НВП «DX-СИСТЕМИ», Харків).

Оцінювали два показники (рис. 2.5 С-Е): 1) амплітуду М-відповіді (мВ) — модуль різниці між піковим негативним і піковим позитивним значеннями реєстрованого електричного потенціалу (М-відповіді) на тлі збудження литкового м'яза, викликаного електричною стимуляцією сідничого нерва; 2) латентний період М-відповіді (мс) — час від моменту електричної стимуляції сідничого нерва до початкового негативного відхилення реєстрованого електричного потенціалу литкового м'яза.

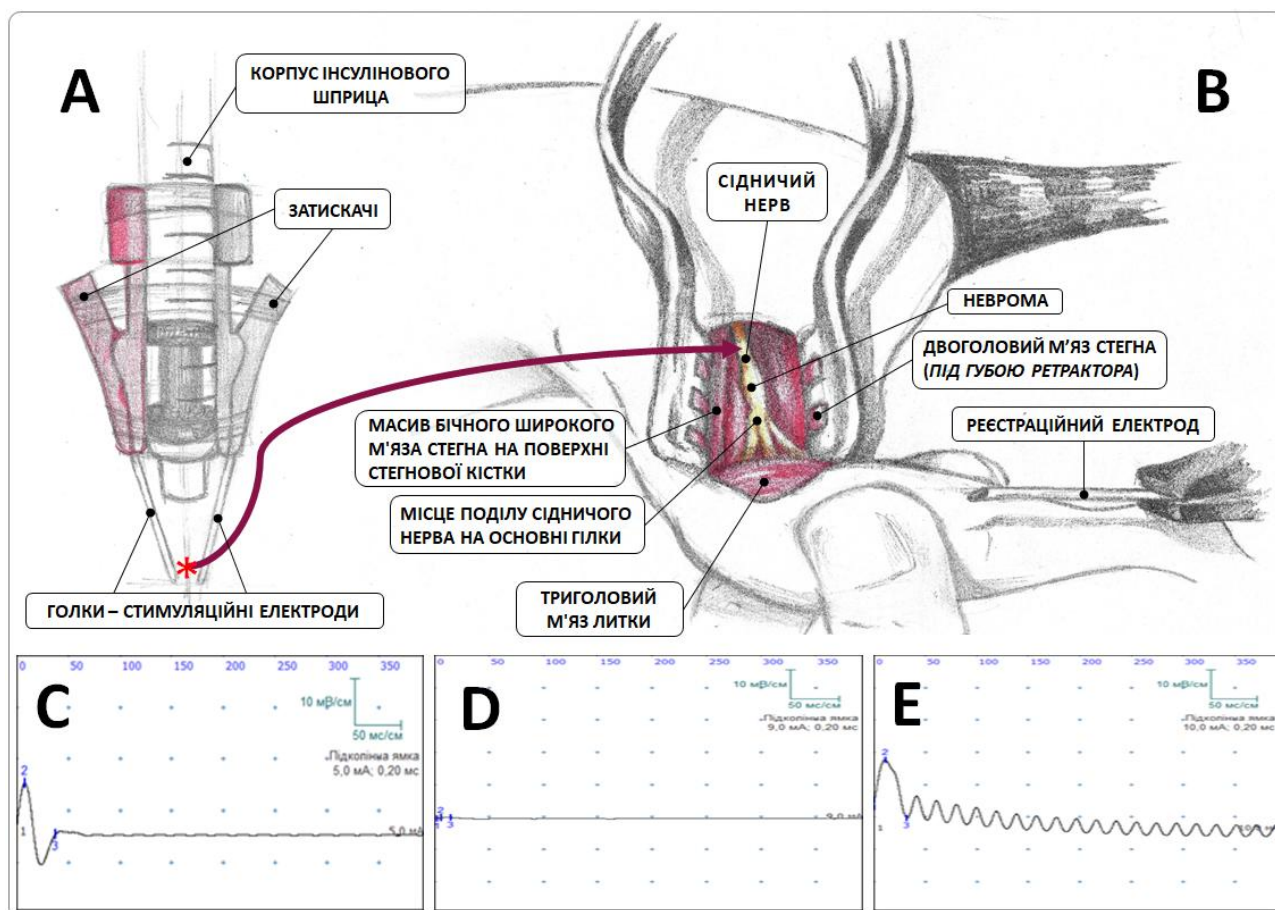


Рисунок 2.6 — Електронеуроміографічне дослідження (схема): А — конструкція стимуляційного електрода; В — ділянка виконання електронеуроміографії; С–Е — приклади електронеуроміограм у вибірках **Sham** (С), **Sect** (D) та **Raph** (E); * — місце охоплення голками стимуляційного електрода стовбура сідничого нерва

2.8. Прижиттєва фіксація біологічного матеріалу, виведення тварин з експерименту і подальша фіксація матеріалу

Відразу після завершення ЕНМГ тварину у стані глибокого знечулення (*див. вище*) фіксували на операційному столику черевцем до верху, широко розкривали грудну клітку, оголювали верхівку серця, яку перфоровали голкою, під'єднаною до ємності з охолодженим фізіологічним розчином, встановленою на висоті, достатній для створення необхідного для інфузії тиску. Витискувану таким чином із системи кровообігу кров випускали через сформовану перфорацію стінки

правого передсердя. На працюючому серці систему кровообігу тварини заповнювали і промивали охолодженим фізіологічним розчином (~50 мл), далі — 4 % розчином параформальдегіду (~50 мл), до появи фібриляцій м'язів кінцівок, тулуба і хвоста. Розчин параформальдегіду попередньо готували з 37 % розчину формаліну (ТОВ «ІНТЕР-СИНТЕЗ», Бровари, Україна) та дистильованої води у необхідних кількостях.

У тварини, тканини якої було префіксовано в такий спосіб, вилучали сідничний нерв з ділянкою травми²⁹ або частинами обох кукс, довжиною 0,5-1 см кожна³⁰, і переносили у 4 % розчин параформальдегіду на 5-7 днів, потім — відмивали у розчині фосфатного буфера впродовж 1-2 днів, відтак — очищали від залишків прилеглих тканин і переносили у 10 % нейтральний розчин параформальдегіду для подальшого патогістологічного дослідження. Розчин фосфатного буфера попередньо готували шляхом розчинення 1 таблетки концентрованої висушеної речовини аналогічного хімічного складу (Phosphate buffered saline; Sigma-Aldrich, США) у 200 мл дистильованої води.

У префіксованої тварини окремо вилучали череп і хребет із оточуючими м'язами, поміщали у 4 % розчин нейтрального формаліну. Через ~1 тиждень вилучали головний і спинний мозок³¹ і поміщали у 4 % розчин нейтрального формаліну, далі, за потреби — поперемінно витримували у 4 % розчині нейтрального формаліну і фосфатного буфера по 1-2 тижні.

Зразки тканин зберігали у зазначених вище розчинах при температурі від 0 до +5°C.

2.9. Патоморфологічне і морфометричне дослідження

Патогістологічне дослідження сідничного нерва виконували на базі кафедри гістології та ембріології НМУ через 12 і 24 тиж після основного втручання, у

²⁹ у тварин, відібраних із груп **Sham**, **Raph**, **Phys**, **DrSC** та **MSC-UA**.

³⁰ у тварин, відібраних із групи **Sect**; дистальна частина нерва у цих тварин — драматично атрофована, напівпрозора, часто містила кілька стовбурів, прилеглих один до одного.

³¹ на проміжку від верхньогрудного до попереково-крижового відділів.

тварин, які відбирали з груп **Sham**, **Sect**, **Raph**, **Phys**, **DrSC** та **MSC-UA** для ЕНМГ-дослідження (див. табл. 2.1). Зазвичай, фіксований матеріал сідничих нервів на боці хірургічного втручання розділяли на 3 фрагменти — **1)** центральний³², або регенераційної невроми³³, **2)** проксимальний і **3)** дистальний³⁴. У тварин групи **Sham** з очевидних причин вилучений стовбур сідничого нерва на три фрагменти не розділяли. Зазвичай, проксимальний фрагмент у тварин вибірок **Sect**, **Raph**, **DrSC** і **MSC-UA** являв собою цільний стовбур, дистальний — містив початкові ділянки мало- та великогомілкового нервів, прилеглі один до одного. Центральний фрагмент у тварин вибірки **Sect** був розвинений слабко, так що між проксимальним і дистальним фрагментами виявляли діастаз.

У подальше дослідження було відібрано не всі фіксовані зразки (див. далі, табл. Б.15, Б.16, В.12): через 12 тиж після втручання досліджували зразки, отримані у тварин груп **Sham**, **Sect** і **Raph**, через 24 тиж — зразки, отримані у тварин груп **Sham**, **Sect**, **Raph**, **DrSC** і **MSC-UA**. У зразках, отриманих через 24 тиж після втручання з впевненістю вдалося вилучити у тварин усіх вибірок лише найважливіший для аналізу регенераційного процесу дистальний фрагмент травмованого нерва, тому саме цю частину використовували для патоморфологічного і морфометричного дослідження.

Виготовлення і забарвлення гістологічних зрізів виконано було швидким методом імпрегнації азотнокислим сріблом елементів периферійної нервової системи за Більшовським, описаним у праці В. Медведєва та співавторів (2021) [208]. Під час гістологічної обробки матеріал розміщували на поверхні металевого робочого блоку мікротома-кріостата (МК-25, СРСР), заморожували до близько -20°C і формували поздовжні зрізи товщиною 20 мкм, які уміщали у водопровідну воду кімнатної температури. Зрізи відбирали і скляним гачком переносили для зберігання у 1 % розчин кислого формаліну. Приблизно за добу зрізи переносили у органічний розчинник піридин, ще через добу — тричі по ~10 хв витримували у водопровідній воді, далі, тричі по ~5 хв — у дистильованій воді

³² у тварин групи **Sect**.

³³ у тварин групи **Raph**, **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA**.

³⁴ проксимальний і дистальний фрагменти — у тварин групи **Sect**, **Raph**, **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA**.

і переносили у 30 % розчин азотнокислого срібла. Через добу зрізи поміщали у дистильовану воду на менш ніж на 1 хв, далі — тричі по ~4 хв витримували у 1 % розчині кислого формаліну, згодом — протягом ~2 хв витримували у свіжоприготовленому розчині аміачного срібла. Опісля зрізи уміщали у 1 % розчин кислого формаліну до набуття ними коричневого забарвлення, далі, протягом ~15–20 с — витримували у 0.5 % розчині кислого формаліну з вмістом глюкози ~1–2 % і протягом ~30 с — у слабкому розчині аміаку, і протягом ~10–15 хв — у дистильованій воді. Насамкінець, зрізи на кілька хвилин переносили у 99.8 % розчин ізопропілового спирту з якого підхоплювали предметним скельцем. Після осушення на зріз наносили 1–2 краплини канадського бальзаму і вкривали тонким скельцем.

Фотофіксацію здійснювали не раніш, ніж через добу, на мікроскопі Olympus BX51 за використання цифрової камери Olympus C3040ZOOM та програмного забезпечення Olympus DP-Soft 3.2 (Olympus, Токіо, Японія). Мікрофотографії при збільшенні $\times 200$ мали розраховану висоту 440 мкм при цифровому розмірі 2272×1704 пікселів. Для кожної із трьох частин нерва отримували щонайменше 6 мікрофотографій, зазвичай, з різних поздовжніх зрізів цієї частини нерва. Програмним забезпеченням ImageJ (Wayne Rasband, США) вимірювали висоту цифрового зображення. Накреслювали лінію, перпендикулярну основній осі нерва, і підраховували кількість нервових волокон, які перетинали цю лінію. Процедуру повторювали кілька разів, переміщуючи лінію у мікрофотограмі вздовж основної осі нерва. У ділянці невроми для більшої об'єктивності кількість вимірювань збільшували до 5-6. Із записаних числових вимірювань формували варіативні ряди для наступного статистичного дослідження. Результати виражали як кількість волокон, перераховану на 500 мікрометрів довжини згадуваної вище лінії, перпендикулярної основній осі нерва.

2.10. Імуногістохімічне дослідження

На базі ІФБ фіксовані описаним вище чином зразки головного і спинного мозку уміщали у 2% розчин агарози (Sigma, США) і формували зрізи товщиною 70-80 мкм на вібраційному мікротомі «NVSL vibratome» (США).

Зрізи обробляли розчином 0.03% TritonX-100 та 1% бичачого сироваткового альбуміну і протягом наступної доби інкубували при температурі 4-8°C у суміші розчинів наступних первинних антитіл: **1)** антитіла проти білка цитоскелету зрілих нейронів β III-tubulin (1:750; кріль свійський, поліклональні; Sigma, США), **2)** антитіла проти внутрішньоклітинного білка астроцитів GFAP (1:20000; курка свійська, моноклональне; Invitrogen, США), **3)** антитіла Nucleoli проти ядерцевого антигена людини (1:500; миша звичайна, моноклональне; Sigma, США). Після кількаразового відмивання у 0.1-молярному розчині фосфатного буфера зрізи на 2 год поміщали у суміш розчинів вторинних антитіл — Alexa Fluor-488-кон'юговане (антикуряче, 1:1000, Invitrogen, США), Alexa Fluor-647-кон'юговане (антимишаче, 1:1000, Invitrogen, США) та Alexa Fluor-555-кон'юговане (антикроляче, 1:1000, Invitrogen, США). У подальшому зрізи протягом 5 хв витримували при кімнатній температурі у розчині флуоресцентного ДНК-тропного барвника ядер Hoechst 33342, приготовленого на фосфатному буфері (1:5000, Sigma, США).

Після цього зрізи фіксували на гістологічному склі у бальзамі для флуоресцентних препаратів (Fluoromount Aqueous Mounting Medium, Sigma, США), вкривали скельцем. Флуоресценцію викликали і реєстрували за допомогою лазерного скануючого конфокального мікроскопа FluoView FV1000 (ІФБ; Olympus Inc., Японія). Фотофіксацію здійснювали за допомогою вбудованої у мікроскоп цифрової фотокамери, поєднаної з комп'ютером.

У дисертаційній роботі представляли результати імуногістохімічного дослідження речовини спинного і головного мозку однієї тварини групи **MSC-UA** і однієї тварини групи **DrSC**.

2.11. Статистична обробка цифрових даних

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали у програмному пакеті EZR (R-STATISTICS) на персональному комп'ютері [2, 47]. У випадку, коли розподіл значень оцінюваної величини у вибірках не відрізнявся від нормального, усереднений рівень величини представляли у вигляді $M \pm SD$, де M — середнє значення величини, SD — стандартна похибка середнього значення величини. Якщо розподіл значень оцінюваної величини у вибірках відрізнявся від нормального, усереднений рівень величини представляли у вигляді $Me (Q_I - Q_{III})$, де Me — медіана величини, $Q_I - Q_{III}$ — першій та третій квартилі медіани величини. Характер розподілу усіх досліджуваних у цій роботі величин з'ясовували критерієм Шاپіро-Уїлка. Відмінності між значеннями SFI на різних термінах спостереження в межах кожної групи в терміні 24 тижнів (групи порівняння пов'язані) визначали критерієм Фрідмана (для розподілу значень, який відрізнявся від нормального) або rANOVA (для нормального розподілу значень) — з поправкою Бонферроні під час множинних порівнянь [2, 47].

При виявленні значущої відмінності між значеннями SFI в одній групі на різних термінах спостереження здійснювали попарні порівняння між цими значеннями з використанням критерію Ст'юдента (у випадку нормального розподілу значень) і Т-критерію Вілкоксона (у випадку розподілу, відмінного від нормального) [2, 47]. Задля уникнення статистичних помилок при одночасному порівнянні великої кількості пар значень³⁵, виконували попарні порівняння за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні та параметричного критерію Ст'юдента для непов'язаних груп [2, 47].

Значущість кореляції між індивідуальними значеннями SFI, амплітуди і латентного періоду М-відповіді та питомої щільності нервових волокон у кожній із вибірок з'ясовували тестом рангової кореляції Спірмена³⁶ (у разі, якщо розподіл

³⁵ комбінація з 6-ти груп по 2 групи складає $\frac{6!}{2! \cdot (6-2)!}$, тобто 15 пар порівнянь.

³⁶ У результатах дослідження критерій Спірмена позначали r_s .

значень для обох досліджуваних величин відрізнявся від нормального) або критерієм Пірсона³⁷ (за нормального розподілу хоча б одного зі значень досліджуваних на наявність кореляції величин; значення представлені в межах 95% довірчого інтервалу — ДІ). Враховували поправку Бонферроні під час множинних порівнянь [2, 47].

За умови, що, хоча б в одній з порівнюваних між собою вибірок розподіл індивідуальних значень досліджуваних величин відрізнявся від нормального, значущість відмінностей між вибірками з'ясовували з використанням критерію Крускала-Уолліса, для апостеріорних порівнянь обирали критерій Стіла-Двасса [2, 47]. У разі нормального розподілу індивідуальних значень досліджуваних величин порівнювали гомогенність (рівність) дисперсій вибірок за допомогою тесту Бартлета і якщо розподіл значень дисперсії відрізнявся від нормального, для порівняння між вибірками використовували критерій Крускала-Уолліса у поєднанні з критерієм Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь. При нормальному ж розподілі значень дисперсії значення вибірок порівнювали ANOVA-тестом (ANOVA — analysis of variance) з критерієм Тьюкі для апостеріорних порівнянь [2, 47].

У випадку виявлення значущої відмінності між значеннями у одній групі на різних термінах спостереження здійснювали попарні порівняння між цими значеннями з використанням критерію Ст'юдента для непов'язаних вибірок (у випадку нормального розподілу значень) і критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні (у випадку розподілу, відмінного від нормального) [2, 47].

В усіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали вірними, якщо ймовірність протилежного припущення була меншою ніж 0.05 ($p < 0.05$).

³⁷ У результатах дослідження критерій Пірсона позначали літерою r .

РОЗДІЛ 3

ВІДНОВНИЙ ПРОЦЕС НА ТЛІ ПЕРЕТИНУ І ШОВНОЇ РЕКОНСТРУКЦІЇ СІДНИЧОГО НЕРВА ЩУРА ЗА ДАНИМИ ФУНКЦІОНАЛЬНО- АНАТОМІЧНОГО, ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНОГО І МОРФОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕНЬ ВПРОДОВЖ ТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

3.1. Динаміка рівня SFI у групах Sham, Sect і Raph

Середнє значення SFI усіх наявних в експерименті тварин групи **Sham** на кожному з термінів спостереження наведено у табл. Б.1, Б.2 і на рис. 3.1. Значення протягом експерименту змінювалося від -7.6 (-12.4 ; -4.1) бала (4 тиж) до -5.7 (-8.7 ; -2.7) бала (24 тиж). Серед тварин групи **Sham**, за якими спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту ($n=12$; табл. Б.3, Б.4; рис. 3.2), середнє значення SFI через 4 тиж після моделювання травми становило -9.6 (-12.3 ; -8.4) бала і до кінця експерименту суттєво не змінювалося³⁸. Однак, між індивідуальними значеннями SFI в групі та тривалістю спостереження виявлено слабкий позитивний зв'язок ($r = 0.24$, 95% ДІ $+0.004 \dots +0.44$, $p < 0.05$; рис. Б.1) [47].

Середнє значення SFI усіх наявних в експерименті тварин групи **Sect** протягом експерименту змінювалося від -79.8 (-89.9 ; -74.3) бала через 4 тиж спостереження до -96.5 (-100.0 ; -76.0) бала через 24 тиж (табл. Б.1, Б.2; рис. 3.1). Серед тварин групи **Sect**, за якими спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту ($n=12$; табл. Б.3, Б.4; рис. 3.2), середнє значення SFI через 4 тиж після моделювання травми становило -79.6 бала (-90.7 ; -68.7), несуттєво збільшувалося до кінця 12-го тижня³⁹, істотно збільшувалося до кінця 16-го

³⁸ $p > 0.05$, критерій Фрідмана з поправкою Бонферроні.

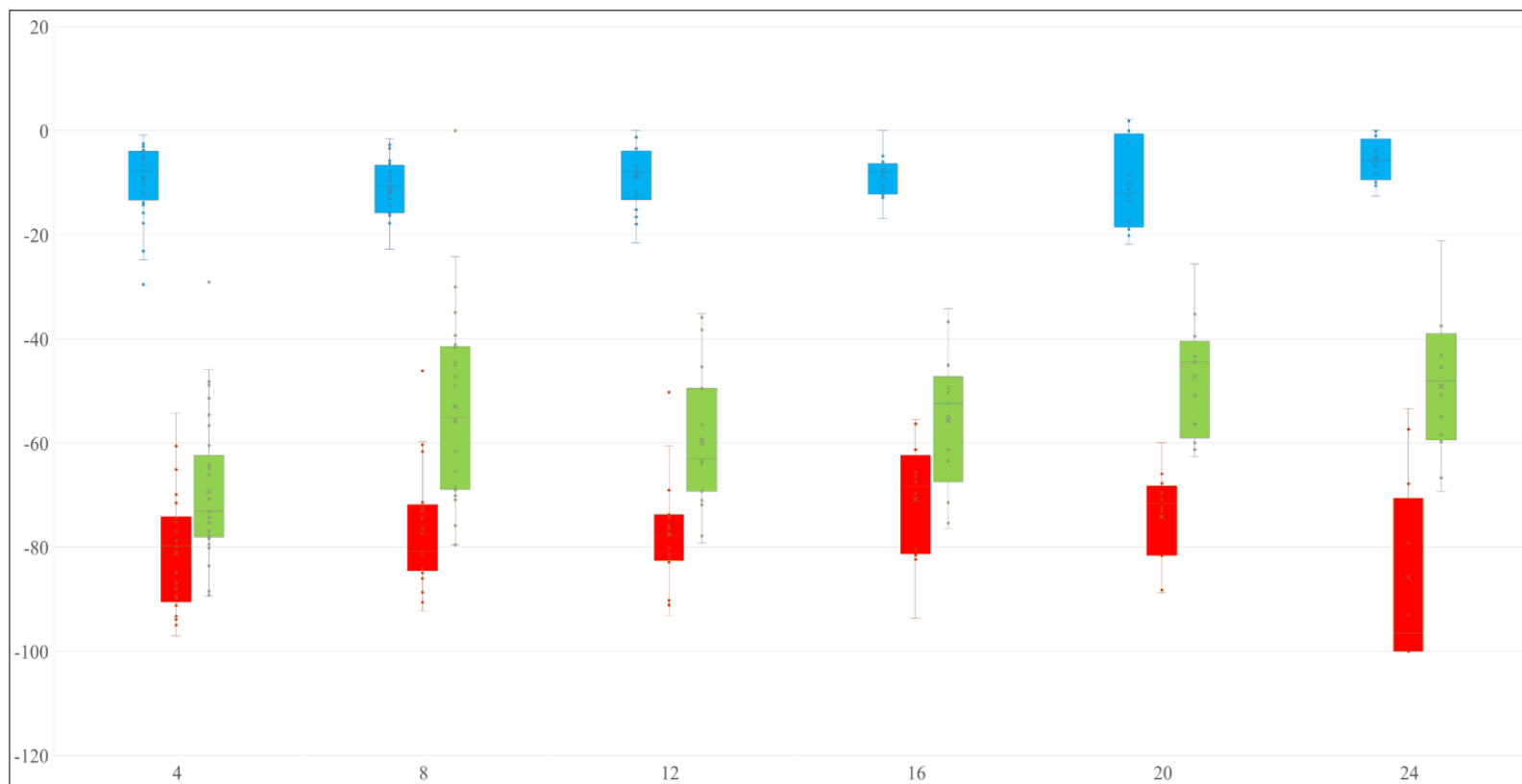
³⁹ -77.0 балів (-82.27 ; -74.18); $p > 0.05$ при попарному порівнянні зі значеннями через 4 тиж експерименту; критерій Фрідмана з поправкою Бонферроні.

тижня⁴⁰ і достовірно зменшувалось до кінця експерименту⁴¹. Між індивідуальними значеннями SFI у цій групі та тривалістю спостереження істотної кореляції не виявили⁴². Однак, для другого періоду спостереження (16–24 тиж) у аналізованій наскрізно вибірці групи **Sect** виявлено статистично значущий середньої сили негативний зв'язок між індивідуальними значеннями SFI та тривалістю спостереження ($r_s = -0.4$, $p < 0.05$; рис. Б.1) [47].

⁴⁰ –68.4 (–80.7; –64.5) бала; $p < 0.05$ при попарному порівнянні зі значенням через 12 тиж експерименту; критерій Фрідмана з поправкою Бонферроні.

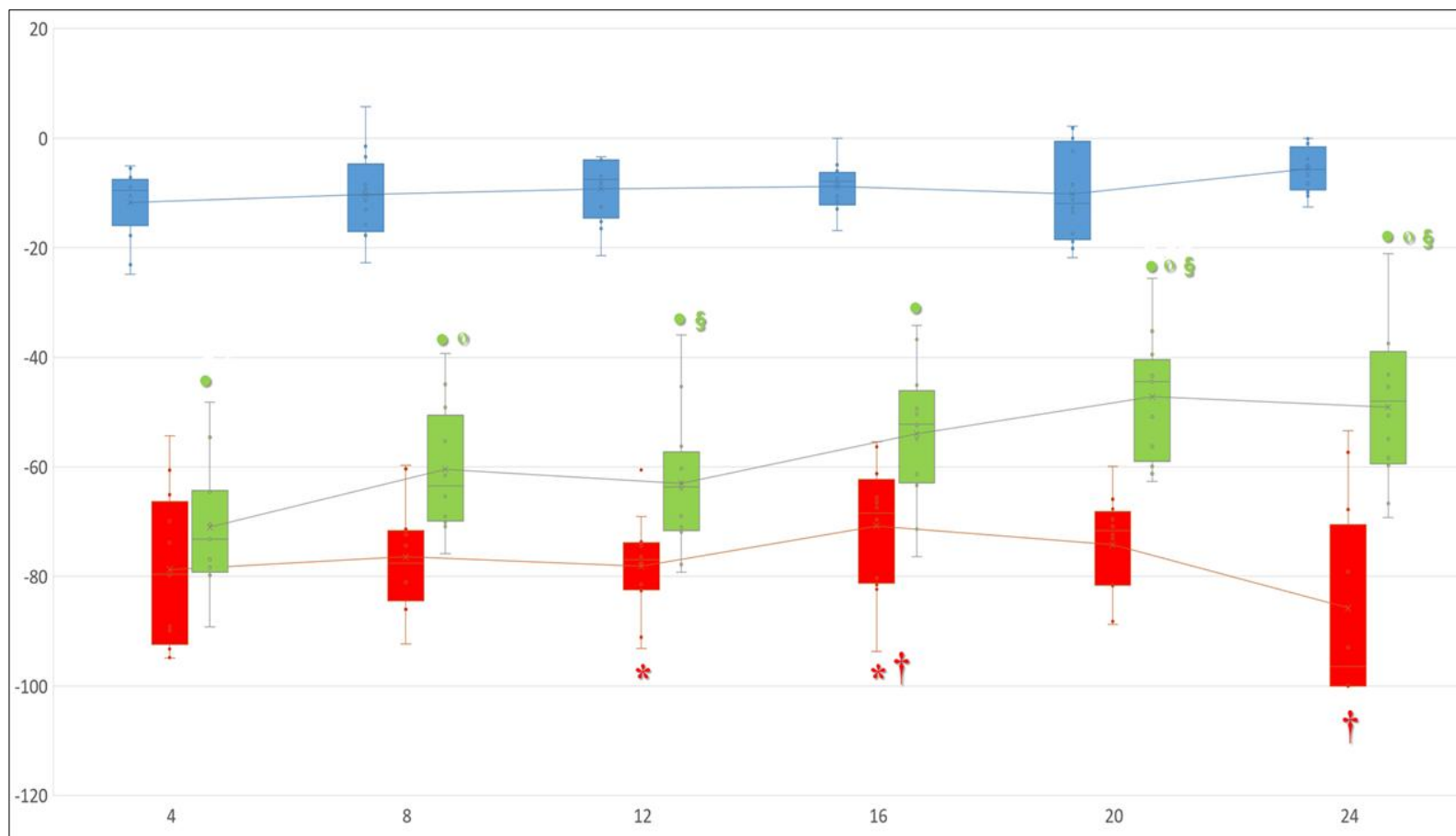
⁴¹ –96.5 (–100.0; –76.0) бала; $p < 0.05$ при попарному порівнянні значень через 16 і 24 тиж експерименту; критерій Фрідмана з поправкою Бонферроні.

⁴² $r = -0.08$, 95% ДІ –0.31 ...+0.15, $p > 0.05$.



Умовні позначення до рис. 3.1. Вісь абсцисс відображає термін виведення тварин в тижнях, вісь ординат — значення SFI в балах. Ключ колористичного позначення: синій — **Sham**, червоний — **Sect**, зелений — **Raph**. На всіх термінах відмінності між групами статистично значущі: $p < 0.001$ для всіх термінів; критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь для 4, 8, 12, 16 та 24 тиж та критерій ANOVA та Тьюкі для апостеріорних порівнянь на 20-й тиж. Цифрові дані наведено у табл. Б.2.

Рисунок 3.1 — Фактичні значення SFI усіх експериментальних тварин груп **Sham**, **Sect** і **Raph** (точки; див. табл. Б.1), їхні медіани (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кватилів (частини кожного прямокутника, розташовані, відповідно, нижче та вище за лінію медіани), середні значення ($\bar{x}$), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм прямокутника) і ступінь розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кватилів (горизонтальні планки вусиків).



Умовні позначення до рис. 3.2. Вісь абсцисс відображає термін виведення тварин в тижнях (тиж), вісь ординат – значення SFI в балах. Ключ колористичного позначення: синій — **Sham**, червоний — **Sect**, зелений — **Raph**. Символьні примітки аналогічні тим, що використані для позначення пар порівнюваних даних у табл. Б.4. У групах **Sham** та **Sect** використовували критерій Фрідмана ($p > 0.05$ і $p < 0.05$ відповідно), а в групі **Raph** критерій α ANOVA ($p < 0.001$) — в усіх випадках з поправкою Бонферроні.

Рисунок 3.2 — Фактичні значення SFI експериментальних тварин груп **Sham**, **Sect** і **Raph**, яких спостерігали усі 24 тиж експерименту (точки; див. табл. Б.3), їхні медіани (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кuartилів (частини кожного прямокутника, розташовані, відповідно, нижче та вище за лінію медіани), середні значення ($\bar{x}$), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм прямокутника) і ступінь розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кuartилів (горизонтальні планки вусиків). Середні значення вибірки кожної групи з'єднано суцільною лінією відповідного кольору.

Середнє значення SFI усіх наявних в експерименті тварин групи **Raph** на кожному з термінів спостереження наведено у табл. Б.1, Б.2 і на рис. 3.1. Значення протягом експерименту змінювалося від -73.1 (-77.7 ; -64.2) через 4 тиж до -48.1 (-58.8 ; -41.7) через 24 тиж. Серед тварин групи **Raph**, за якими спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту ($n=12$; табл. Б.3, Б.4; рис. 3.2), середнє значення SFI через 4 тиж після моделювання травми становило -71.0 ± 11.5 бала і до кінця експерименту суттєво⁴³ збільшувалося до -49.1 ± 13.7 бала: до 8-го тижня значення SFI суттєво збільшувалося до -60.5 ± 11.6 бала⁴⁴, до 16-го тижня — не змінювалося⁴⁵, до 20-го тижня — суттєво збільшувалося до -47.2 ± 11.3 бала⁴⁶ і до кінця 24-го тижня — не змінювався⁴⁷. Прогресивний характер змін SFI у цій вибірці групи **Raph** підтверджується також додатною кореляцією середньої сили⁴⁸ між індивідуальними значеннями SFI у вибірці та тривалістю спостереження (рис. Б.1) [47].

При попарному порівнянні значень SFI усіх тварин груп **Sham**, **Sect** і **Raph** на кожному з термінів спостереження статистично значущі відмінності виявлено для усіх пар і на усіх досліджуваних термінах⁴⁹ (табл. Б.1, Б.2; рис. 3.2) [47].

3.2. Результати ЕНМГ-дослідження у групах **Sham**, **Sect** і **Raph**

Кількісні характеристики вибірок тварин, залучених у ЕНМГ-дослідження на обраних термінах дослідження, наведено у табл. Б.5.

⁴³ $p < 0.05$ при порівнянні значення через 4 тиж зі значеннями через 8, 12, 16, 20 і 24 тиж; критерій гANOVA з поправкою Бонферроні.

⁴⁴ $p < 0.001$ при порівнянні зі значеннями через 4 тиж; критерій Ст'юдента.

⁴⁵ $p > 0.05$ при попарному порівнянні значення через 8 тиж зі значеннями через 12 та 16 тиж, а також при попарному порівнянні значень через 12 та 16 тиж між собою; критерій Ст'юдента.

⁴⁶ $p < 0.05$ при попарному порівнянні значення через 20 тиж зі значеннями через 4, 8 і 12 тиж; критерій Ст'юдента.

⁴⁷ $p > 0.05$ при попарному порівнянні значень через 20 і 24 тиж між собою; критерій Ст'юдента.

⁴⁸ $r = 0.54$, 95% ДІ $+0.35 \dots +0.68$; $p < 0.001$.

⁴⁹ $p < 0.001$; критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь — для 4-го, 8-го, 12-го, 16-го та 24-го тижня спостереження, та критерій ANOVA і Тьюкі для апостеріорних порівнянь — для 20-го тижня спостереження.

Серед відібраних тварин групи **Sham** середні значення амплітуди М-відповіді через 4 і 24 тиж після втручання виявились рівновеликими — 9.9 (9.3; 13.1) мВ і 10.0 (9.4; 11.3) мВ⁵⁰, відповідно (табл. Б.6, Б.8; рис. 3.3), і між значеннями амплітуди М-відповіді у цій групі та тривалістю спостереження істотної кореляції очікувано виявлено не було ($r_s = 0.14$, $p > 0.05$; рис. Б.2). Втім, при попарному порівнянні значень на кожному з термінів спостереження між собою суттєву⁵¹ різницю виявлено для значень через 12 та 24 тиж — 9.5 (8.2; 9.5) і 10.0 (9.4; 11.3) мВ, відповідно (табл. Б.8; рис. 3.3).

Середнє значення латентного періоду М-відповіді у вибірках групи **Sham** через 4 і 24 тиж після втручання теж відрізнялись несуттєво⁵² і складали, відповідно, 1.2 (1.0; 1.2) мс і 1.0 (0.9; 1.1) мс (табл. Б.7, Б.9; рис. 3.4). Аналогічно, між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді у цій групі та тривалістю спостереження істотної кореляції виявлено не було ($r = 0.08$, 95% ДІ – 0.28 ... +0.42, $p > 0.05$; рис. Б.2). Тим не менш, при попарному порівнянні значень на кожному з термінів спостереження між собою виявлено суттєву⁵³ різницю значень через 4 та 12 тиж після втручання — 1.2 (1.0; 1.2) та 0.9 (0.9; 0.9) мс, відповідно (табл. Б.9; рис. 3.4).

Між індивідуальними значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді усіх досліджених ЕНМГ-методом тварин групи **Sham** ($n=32$) було виявлено додатну середньої сили кореляцію ($r = +0.38$, 95% ДІ +0.03 ... +0.64, $p < 0.05$; рис. Б.3). Серед окремих термінів спостереження між індивідуальними значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді у групі **Sham** позитивну сильну кореляцію виявлено через 4 тиж після втручання ($r = 0.73$, 95% ДІ +0.04 ... +0.95, $p < 0.05$; рис. Б.4).

⁵⁰ $p > 0.05$; критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁵¹ $p < 0.05$; критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні.

⁵² $p > 0.05$; критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁵³ $p < 0.05$; критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні.

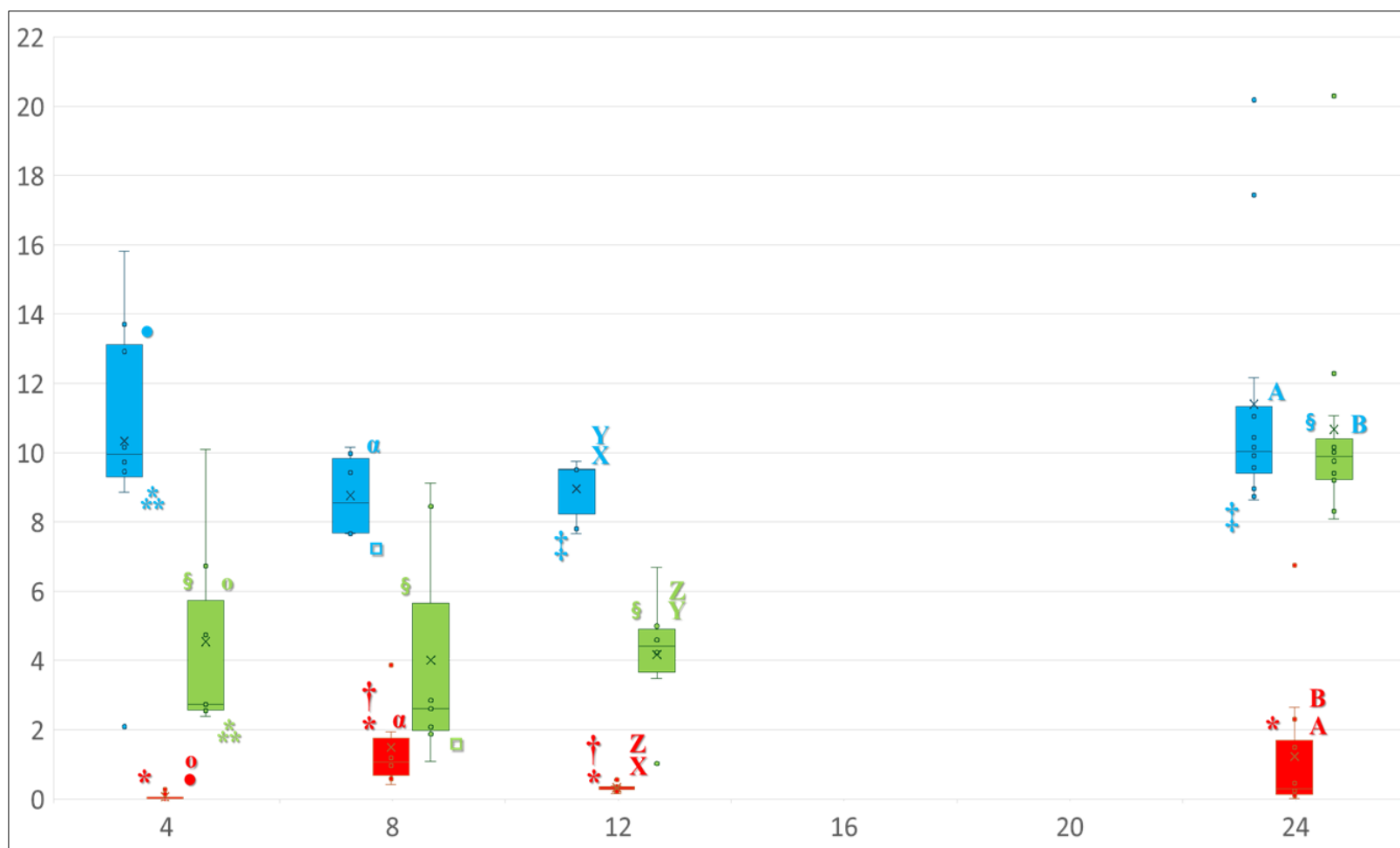


Рисунок 3.3 — Фактичні значення амплітуди М-відповіді вибірок експериментальних тварин груп **Sham**, **Sect** і **Raph** (точки; див. табл. Б.6) їхні медіани (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кватилів (частини кожного прямокутника, розташовані, відповідно, нижче та вище за лінію медіани), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм прямокутника) і ступінь розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кватилів (горизонтальні планки вусиків).

Умовні позначення до рис. 3.3. Вісь абсцис відображає тривалість спостереження у тижнях, вісь ординат — амплітуду М-відповіді у мілівольтах. Ключ колористичного позначення: синій — **Sham**, червоний — **Sect**, зелений — **Raph**. Символьні примітки аналогічні тим, що використані для позначення пар порівнюваних даних у табл. Б.8, Б.10. Примітки над лівим краєм прямокутника вказують на відмінності всередині групи на різних термінах після втручання, над правим краєм — між різними групами на кожному окремому терміні. Примітки під прямокутником відображають наявність протилежних статистичних результатів при використанні критеріїв Вілкоксона-Манна-Уїтні та Ст'юдента для непов'язаних груп, причому, ліворуч — при порівнянні даних всередині групи на різних термінах після втручання, праворуч — при порівнянні між групами на кожному окремому терміні після втручання. В усіх попарних порівняннях використовували критерій Стіла-Двасса.

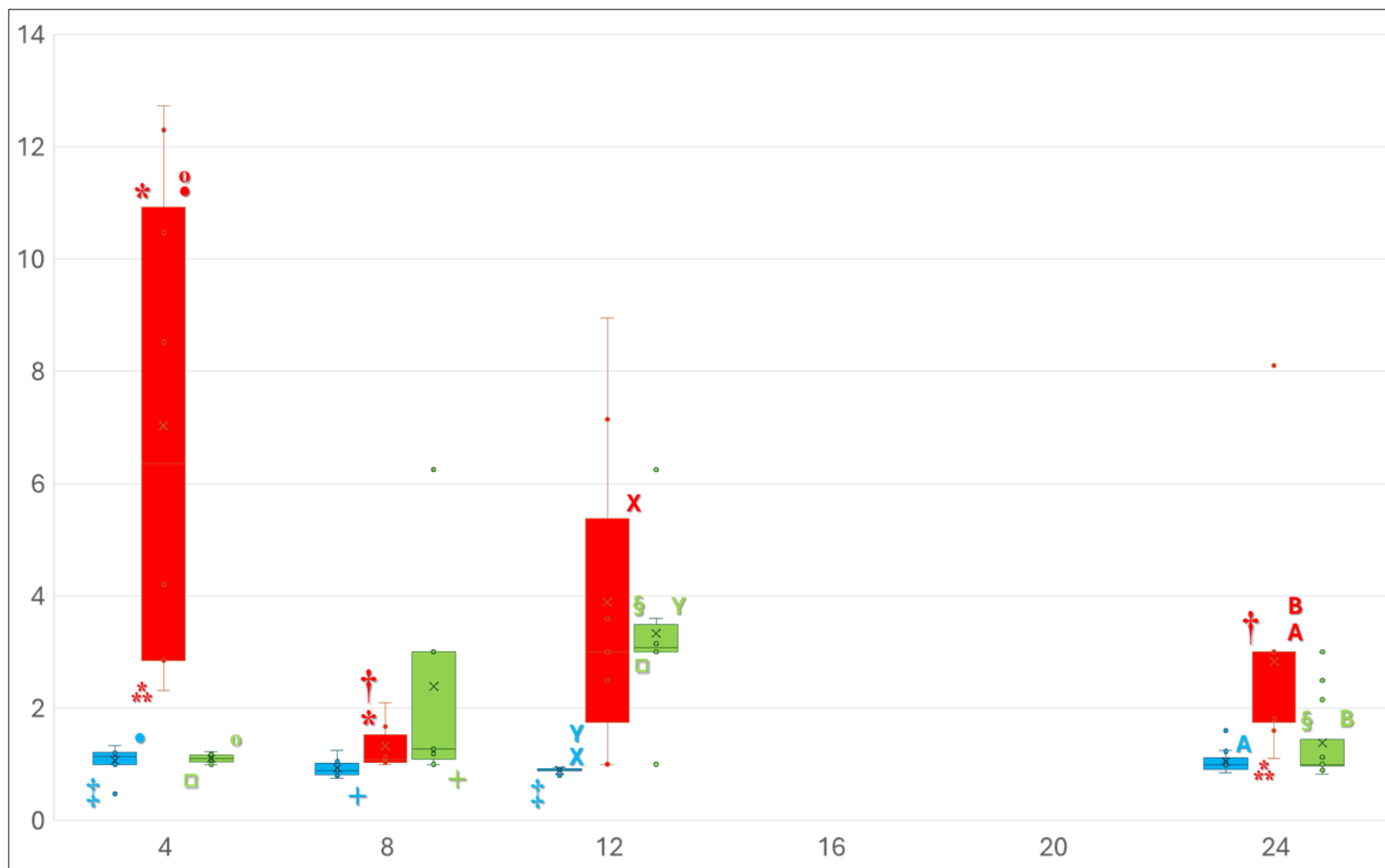


Рисунок 3.4 — Фактичні значення латентного періоду М-відповіді вибірок експериментальних тварин груп **Sham**, **Sect** і **Raph** (точки; табл. Б.7, Б.11), їхні медіани (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кватилів (частини прямокутників, розташовані, відповідно, нижче та вище за медіану в кожний термін), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм прямокутника) і ступінь розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кватилів (горизонтальні планки вусиків).

Умовні позначення до рис. 3.4. Вісь абсцис відображає тривалість спостереження у тижнях, вісь ординат — латентний період М-відповіді у мілісекундах. Ключ колористичного позначення: синій — **Sham**, червоний — **Sect**, зелений — **Raph**. Символьні примітки аналогічні тим, що використані для позначення пар порівнюваних даних у табл. Б.9, Б.12. Примітки над лівим краєм прямокутника вказують на відмінності всередині групи на різних термінах після втручання, над правим краєм — між різними групами на кожному окремому терміні. Примітки під прямокутником відображають наявність протилежних статистичних результатів при використанні критеріїв Вілкоксона-Манна-Уїтні та Ст'юдента для непов'язаних груп, причому, ліворуч — при порівнянні даних всередині групи на різних термінах після втручання, праворуч — при порівнянні між групами на кожному окремому терміні після втручання. В усіх попарних порівняннях використовували критерій Стіла-Двасса.

Серед відібраних тварин групи **Sect** значення амплітуди М-відповіді через 4 тиж складало 0.02 (0.01; 0.05) мВ, через 8 тиж — 1.1 (0.7; 1.8) мВ, через 12 тиж — 0.3 (0.3; 0.4) мВ, а через 24 тиж — 0.3 (0.1; 1.7) мВ. Значення показника через 8, 12 і 24 тиж суттєво відрізнялись від значення через 4 тиж⁵⁴ (табл. Б.6, Б.8; рис. 3.3). Між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді у цій групі та тривалістю спостереження істотної кореляції виявлено не було ($r_s = +0.32$, $p > 0.05$; рис. Б.2).

Середнє значення латентного періоду М-відповіді у вибірках групи **Sect** через 4 і 24 тиж після моделювання ТПН істотно⁵⁵ відрізнялись і складала 6.4 (2.9; 10.9) мс і 3.0 (1.8; 3.0) мс, відповідно (табл. Б.7, Б.9; рис. 3.4). Однак, кореляцію між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді і тривалістю спостереження в межах групи **Sect** виявлено не було ($r_s = -0.17$, $p > 0.05$; рис. Б.2). Крім того, у групі **Sect**, на відміну від групи **Sham**, індивідуальні значення амплітуди і латентного періоду М-відповіді, отримані в усіх досліджених ЕНМГ-методом тварин ($n=33$), виявлено негативну середньої сили кореляцію ($r_s = -0.66$, $p < 0.001$; рис. Б.3). А серед окремих термінів спостереження між індивідуальними значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді у групі **Sect** негативну сильну кореляцію виявлено лише через 24 тиж після моделювання ТПН ($r_s = -0.93$, $p < 0.001$; рис. Б.4).

У вибірках групи **Raph** амплітуда М-відповіді через 4 і 24 тиж після моделювання ТПН істотно⁵⁶ відрізнялася і складала 2.7 (2.6; 5.7) мВ і 9.9 (9.2; 10.4) мВ, відповідно (табл. Б.6, Б.8; рис. 3.3), причому, індивідуальні значення показника додатно корелювали з тривалістю спостереження ($r_s = 0.65$, $p < 0.001$; рис. Б.2).

Значення латентного періоду М-відповіді у межах групи на різних термінах спостереження істотно⁵⁷ відрізнялися і складала 1.1 (1.0; 1.2) мс — через 4 тиж після моделювання ТПН, 3.1 (3.0; 3.5) мс — через 12 тиж, і 1.0 (1.0; 1.4) мс —

⁵⁴ $p < 0.05$, критерій Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь при попарному порівнянні 4 і 24 тиж спостереження.

⁵⁵ $p < 0.01$; критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁵⁶ $p < 0.01$; критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁵⁷ $p < 0.05$; критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь.

через 24 тиж (табл. Б.7, Б.9; рис. 3.4). Кореляцію між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді і тривалістю спостереження виявлено не було ($r_s = -0.15$, $p > 0.05$; рис. Б.2), а між індивідуальними значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді, отриманими для усіх досліджених ЕНМГ-методом тварин групи **Raph** ($n=32$) виявлено негативну середньої сили кореляцію ($r_s = -0.41$, $p < 0.05$; рис. Б.3).

При використанні критерію Стіла-Двасса достовірну різницю значень амплітуди М-відповіді не виявлено через 4 і 24 тиж після моделювання ТПН (для вибірок груп **Sham** і **Raph**) і через 8 тиж після моделювання ТПН (для вибірок груп **Sham** і **Raph**, **Sect** і **Raph**; табл. Б.6, Б.10; рис. 3.3). Проте, при використанні критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні істотну відмінність між значеннями амплітуди М-відповіді вибірок груп **Sham** і **Raph** через 4 та 8 тиж після моделювання ТПН — виявлено (табл. Б.10; рис. 3.3).

При використанні критеріїв Крускала-Уолліса та Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь суттєву різницю значень латентного періоду М-відповіді не було виявлено для вибірок груп **Sect** і **Raph** через 12 тиж та для вибірок **Sham** і **Raph** через 4 та 24 тиж після моделювання травми (табл. Б.11, Б.12; рис. 3.4). Через 8 тиж для всіх трьох пар порівняння⁵⁸ істотні відмінності виявлено за допомогою критерію Крускала-Уолліса, але не критерію Стіла-Двасса (табл. Б.11, Б.12), тому для вибірок **Sham** і **Raph** достовірність різниці на цьому терміні було підтверджено ще і критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні (табл. Б.12).

Важливо також, що при врахуванні індивідуальних значень амплітуди і латентного періоду М-відповіді усіх вибірок для кожного з термінів спостереження виявлено негативну середньої сили кореляцію між обома ЕНМГ-показниками⁵⁹ (рис. Б.3).

⁵⁸ йдеться про пари порівняння вибірок груп **Sham** і **Sect**, **Sham** і **Raph**, **Sect** і **Raph**.

⁵⁹ для 4 тиж — $r_s = -0.62$ ($p < 0.01$), для 8 тиж — $r_s = -0.47$ ($p < 0.05$), для 12 тиж — $r_s = -0.57$ ($p < 0.05$), для 24 тиж — $r_s = -0.55$ ($p < 0.001$).

3.3. Результати патоморфологічного дослідження у групах Sham, Sect і Raph

3.3.1. Результати патоморфологічного дослідження у групах Sham, Sect і Raph через 12 тиж після основного втручання.

Оглядове патогістологічне дослідження, виконане через 12 тиж після основного втручання, виявило якісні візуальні відмінності за щільністю, ходом і взаємним розташуванням мієлінізованих нервових волокон у досліджуваних частинах сідничного нерва тварин різних вибірок (рис. 3.5).

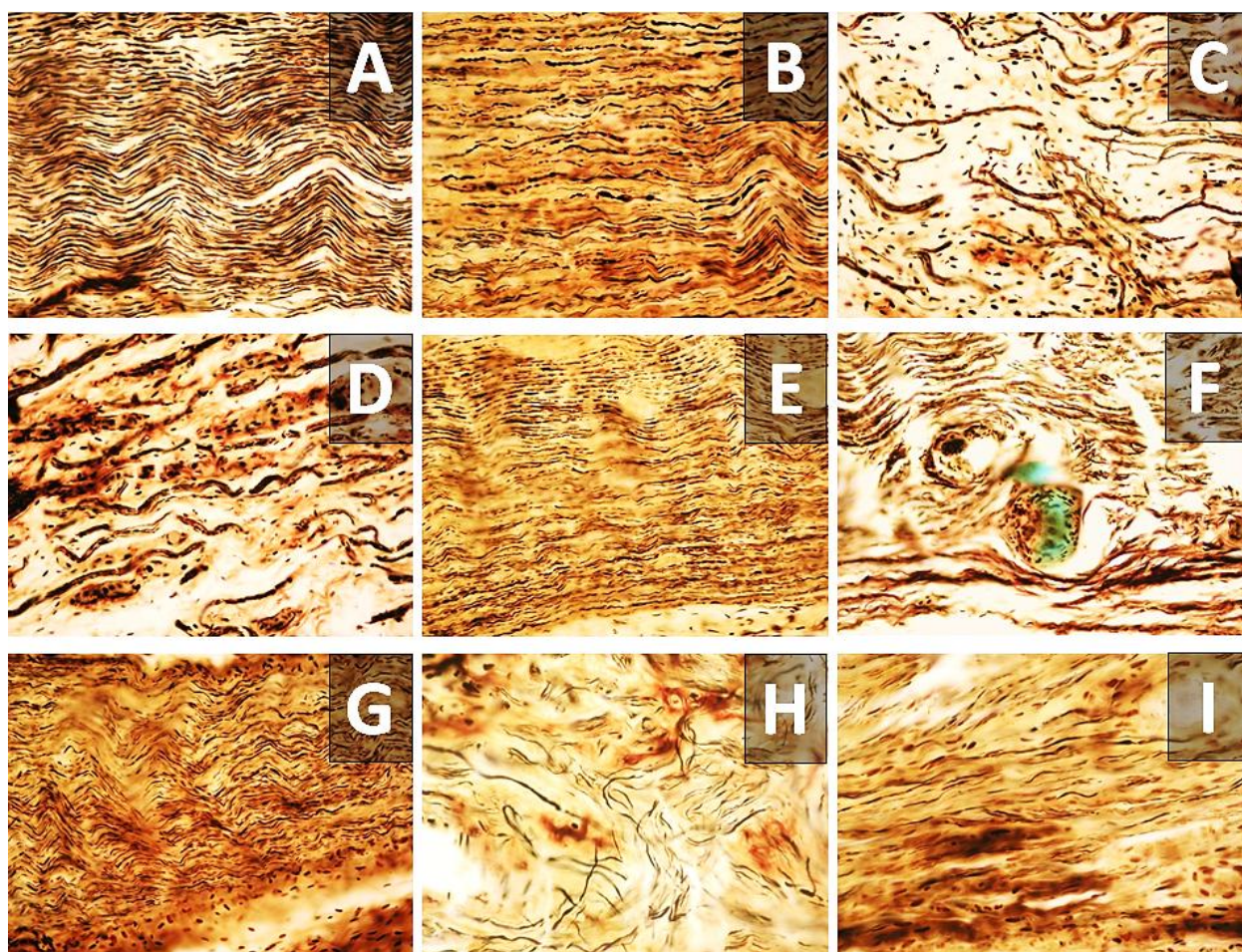


Рисунок 3.5 — Приклади тканини досліджуваної ділянки сідничного нерва у групі **Sham** (A), у групі **Sect** (B — проксимальна частина; C, H — центральна частина; D — дистальна частина) і у групі **Raph** (E — проксимальна частина; F, I — неврома; G — дистальна частина) через 12 тиж після моделювання ТПН. A–G — збільшення $\times 200$; H, I — збільшення $\times 400$.

У зразках сідничого нерва тварин групи **Sham**, вилучених через 12 і 24 тиж після втручання, волокна організовані у пучки, орієнтовані вздовж основної осі нерва, контури осьових циліндрів і менш чітко мієлінових оболонок — візуалізовані (див. рис. 3.5, А), наявні поодинокі кровоносні судини, елементи периневрію майже не спостерігаються.

У зразках сідничого нерва тварин групи **Sect**, вилучених через 12 і 24 тиж після втручання, гістологічна будова сідничого нерва суттєво змінена, у деяких випадках візуалізується ділянка травми без очевидної присутності пучків нервових волокон, інколи — регенераційна неврома; дистальна частина нерва прослідковується слабо. Регенераційна неврома зазвичай суттєво більша за товщину проксимальної частини нерва, її морфологічні особливості відрізняються як у межах одного дослідженого зразка, так і між зразками. Проксимальний кінець відрізнявся від стовбура нерва, тварин групи **Sham** (рис. 3.5, В), містив ділянки зменшеної щільності нервових волокон, нервові волокна, зазвичай, тонкі, деформовані (спіралі Перончіто), з різним напрямом ходу, особливо на межі з регенераційною невромною, інколи рекурентні (рис. 3.5, С, Н). Інколи траплялися тонкі кластери нервових волокон, що відходять від невроми (рис. 3.5, D), оточені тонким шаром сполучної тканини з розташованими поміж ними новоутвореними кровоносними судинами. Дистальний фрагмент нерва, якщо прослідковувався — містив дрібні кластери нервових волокон (рис. 3.5, D).

У зразках сідничого нерва тварин групи **Raph**, вилучених через 12 і 24 тиж після втручання, кінці нерва поєднані ділянкою шва, прослідковується проростання нервових волокон у дистальну частину нерва, характерна менша щільність і діаметр нервових волокон, ніж у зразках групи **Sham**, інколи наявні атипові «варикозні» потовщення і дуже рідко — спіралі Перончіто (рис. 3.5, F, I). Регенераційна неврома у ділянці шва містить меншу кількість нервових волокон порівняно з центральною ділянкою невроми, а локалізація пучків регенеруючих волокон у невромі загалом — варіабельна. Ділянка шва оточена гліально-сполучнотканинним рубцем, поблизу якого нервові волокна змінюють напрям росту, минаючи його. Характер локалізації нервових волокон у невромі вказує на

те, що регенераційний ріст відбувається тонкими кластерами по 10-20 або 20-30 дрібних волокон, діаметром <3 мкм, що обмежує значущість обраховуваного нами показника щільності нервових волокон. Дистальний фрагмент, зазвичай, містив значну кількість поздовжньо орієнтованих нервових волокон (рис. 3.5, G), зібраних у великі кластери або й у суцільний масив. Відмічали міжпучкову нерівномірність регенераційного процесу (рис. 3.5, G).

Значення SFI вибірки групи **Sham** ($n=4$; табл. Б.13, Б.14), використаної для визначення щільності нервових волокон через 12 тиж після втручання, відрізнялися від значень SFI усієї групи на цьому терміні ($n=13$; табл. Б.1) неістотно⁶⁰ (рис. 3.6, C) і в середньому становила $-(9.8 \pm 6.9)$ бала. Щільність нервових волокон у цій вибірці становила (119.2 ± 3.5) одиниць/500 мкм (табл. Б.13; рис. 3.10, A).

Значення SFI вибірки групи **Sect** ($n=7$; табл. Б.13, Б.14), використаної для визначення щільності нервових волокон через 12 тиж після втручання, відрізнялися від значень SFI усієї групи на цьому терміні ($n=19$; табл. Б.1) неістотно⁶¹ (рис. 3.6, C) і в середньому становили -80.6 ± 7.5 бала. У вибірці групи **Sect** на цьому терміні спостереження щільність нервових волокон для проксимальної частини нерва ($n=7$) становила 98.3 (91.4 ; 99.9) одиниць/500 мкм, для центральної частини ($n=7$) — 51.5 (34.6 ; 60.3) одиниць/500 мкм, для дистальної частини нерва ($n=4$) — 24.5 (24.5 ; 26.2) одиниць/500 мкм. Ці значення суттєво відрізнялись (табл. Б.13; рис. 3.6, A).

Значення SFI вибірки групи **Raph** ($n=6$; табл. Б.13, Б.14), використаної для визначення щільності нервових волокон через 12 тиж після втручання, відрізнялися від значень SFI усієї групи ($n=19$; табл. Б.1) неістотно⁶² (рис. 3.6, C) і в середньому становило -52.1 ± 13.7 бала. У вибірці групи **Raph** на цьому терміні спостереження ($n=6$) усереднене значення щільності для проксимальної частини нерва ($n=6$) становило (103.5 ± 3.8) одиниць/500 мкм, для ділянки невроми ($n=6$) — (64.0 ± 5.8) одиниць/500 мкм, для дистальної частини нерва ($n=4$) — (74.5 ± 3.0)

⁶⁰ $p=0.56$, t-критерій Ст'юдента для непов'язаних груп.

⁶¹ $p>0.05$, t-критерій Ст'юдента для непов'язаних груп.

⁶² $p>0.05$, t-критерій Ст'юдента для непов'язаних груп.

одиниць/500 мкм. Статистично значущі⁶³ відмінності в межах вибірки виявлено при порівнянні між собою значень усіх трьох частин травмованого нерва (табл. Б.13; рис. 3.6, А).

При порівнянні значень щільності нервових волокон різних вибірок між собою статистично значущі відмінності виявлено для всіх частин нерва (табл. Б.14; рис. 3.6, А). Через невелику кількість зразків для кожної вибірки ($n=4$) статистично значущу різницю щодо показника для дистальної частини нерва при порівнянні трьох пар вибірок вдалося виявити лише за критерієм Вілкоксона–Манна–Уїтні (табл. Б.14; рис. 3.6, А).

3.3.2. Результати патоморфологічного дослідження у групах Sham, Sect і Raph через 24 тиж після основного втручання.

На цьому терміні спостереження морфометричне дослідження у групах **Sect** і **Raph** здійснювали лише стосовно дистального фрагменту травмованого нерва (див. п. 2.9).

Значення SFI вибірки групи **Sham** ($n=5$; табл. Б.15, Б.16), використаної для морфометричного дослідження, становили -6.1 ± 4.4 бала і виявились статистично рівновеликими⁶⁴ зі значеннями SFI усієї групи **Sham** ($n=12$) на цьому терміні спостереження (рис. 3.7; див. також табл. Б.1). Аналогічний висновок можна зробити і стосовно вибірок груп **Sect** ($n=4$)⁶⁵ та **Raph** ($n=5$)⁶⁶, середні значення у яких склали -100.0 (-100.0 ; -94.7) бала і -51.2 ± 15.7 бала, відповідно (табл. Б.15, Б.16; рис. 3.7; див. також табл. Б.1).

⁶³ $p < 0.001$, критерій ANOVA і Тьюкі для апостеріорних порівнянь.

⁶⁴ $p > 0.05$, t-критерій Стюдента для непов'язаних груп.

⁶⁵ $p > 0.05$, критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні.

⁶⁶ $p > 0.05$, t-критерій Стюдента для непов'язаних груп.

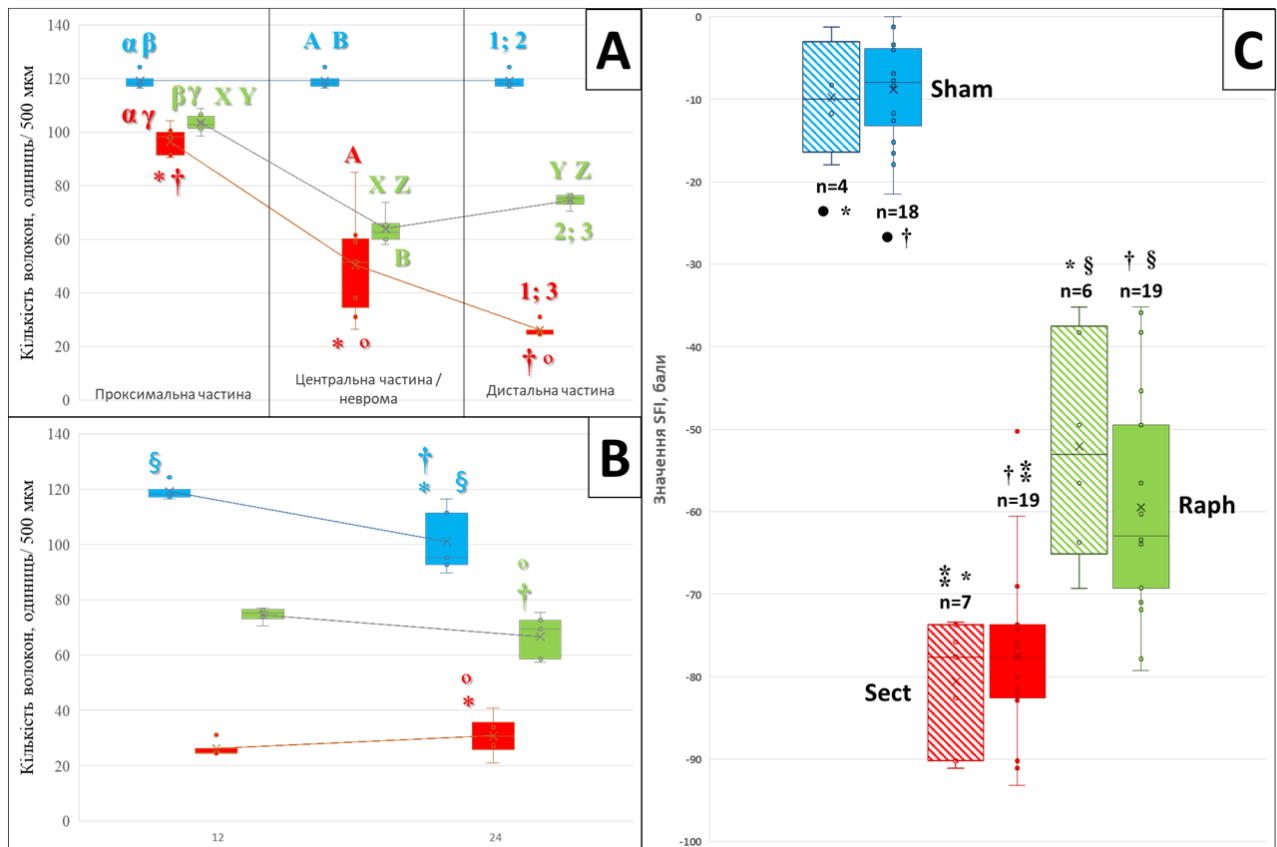


Рисунок 3.6 — Фактичні значення щільності нервових волокон (одиниць/500 мкм) у вибірках груп **Sham**, **Sect** і **Raph**. **A** — значення показника у вибірках груп через 12 тиж після втручання. **B** — порівняння значень щільності нервових волокон у дистальному фрагменті нерва у вибірках експериментальних груп через 24 тиж після втручання, а також між значеннями через 12 і 24 тиж після втручання (табл. Б.13–Б.16). **C** — значення SFI у вибірках для патогістологічного дослідження (вбірка групи **Sham** — n=4, вбірка групи **Sect** — n=7, вбірка групи **Raph** — n=6; табл. Б.13, Б.14), а також у загальних групах (табл. Б.1) через 12 тиж після хірургічного втручання.

Умовні позначення: точки — індивідуальні значення показників, горизонтальні лінії в межах прямокутників — медіани значень, частини прямокутників, розташовані, відповідно, нижче та вище за медіани — межі I та III кuartилів, x — середні значення, відстані між позначкою середнього значення та нижнім або верхнім краєм кожного прямокутника — стандартні відхилення, горизонтальні планки вертикальних вусиків — ступені розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кuartилів.

Для частин **A** та **B** всі елементи синього кольору стосуються групи **Sham**, червоного — **Sect**, а зеленого — **Raph**. У частині **A** всі символічні позначки вказують на статистично значущі відмінності значень щільності нервових волокон через 12 тиж після втручання (табл. Б.13, Б.14). Середні значення величини у різних фрагментах нерва в межах кожної групи з'єднано умовними лініями. У частині **B** символічні позначення співвіднесено з позначеннями статистичних значущостей у табл. Б.15 і Б.16. Середні значення величини у кожній групі з'єднано умовними лініями.

Позначення у частині **C**:

* — відмінності значень SFI при попарному порівнянні вибірок статистично значущі ($p < 0.001$, ANOVA-тест і критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

† — відмінності значень SFI при порівнянні загальних груп статистично значущі ($p < 0.001$, критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь);

•, *, § — відмінності значень SFI при порівнянні пар «загальна група – вбірка із загальної групи» статистично незначущі ($p > 0.05$, t-критерій Стьюдента для непов'язаних груп).

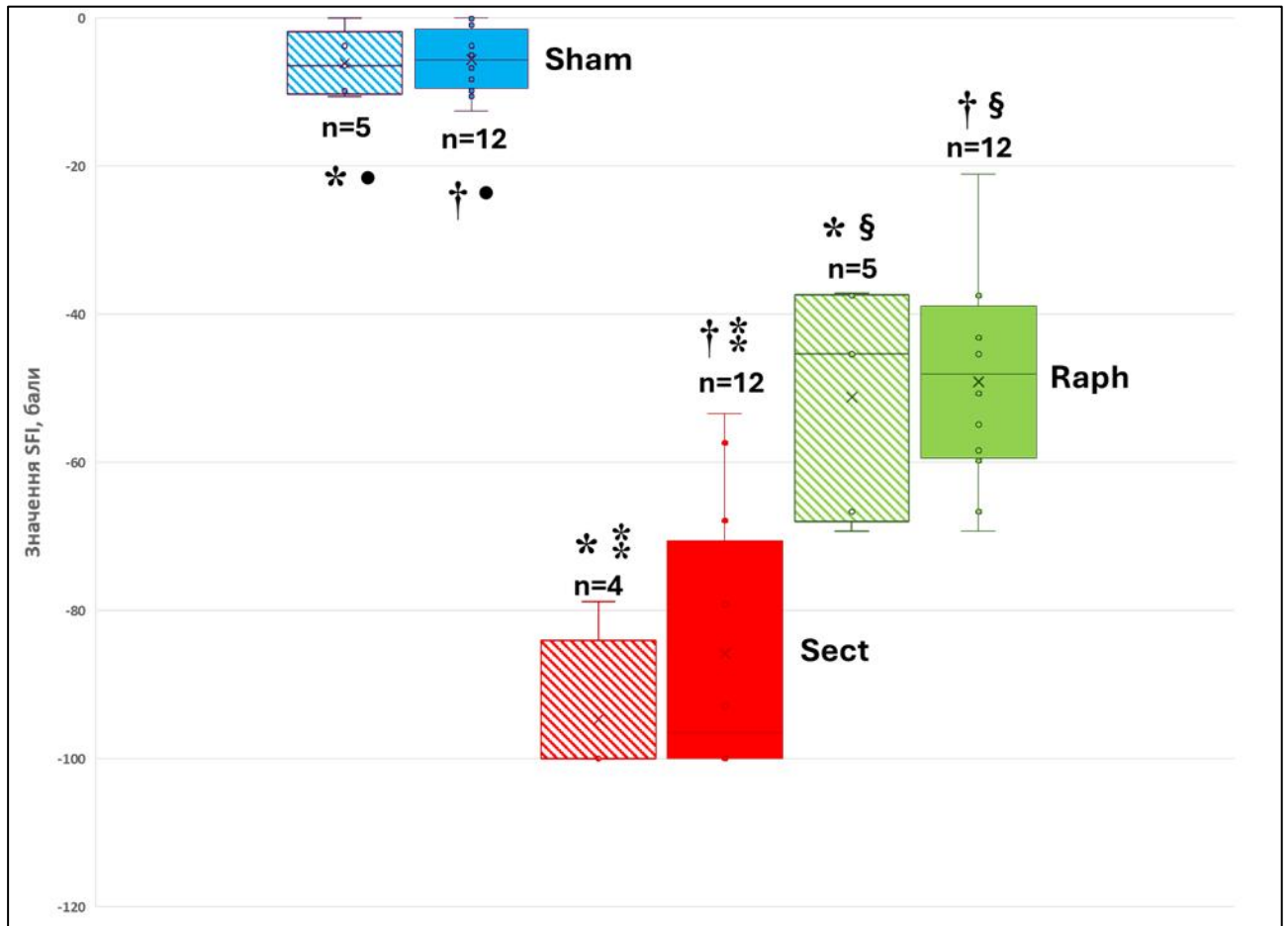


Рисунок 3.7 — Фактичні значення SFI (бали) (точки), їх медіани (горизонтальні риси в межах прямокутників), межі I та III кватилей (частини прямокутників, розташовані, відповідно, нижче та вище за медіани), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення та нижнім або верхнім краєм кожного прямокутника) і ступені розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кватилів (горизонтальні планки вертикальних вусиків) у вибірках, дистальний фрагмент нервів яких досліджували через 24 тиж після втручання (вбірка групи **Sham** — n=5, вибірка групи **Sect** — n=4, вибірка групи **Raph** — n=5; табл. Б.15, Б.16). Аналогічно позначено статистичні параметри значень відповідних загальних груп на цьому терміні спостереження (**Sham** — n=12, **Sect** — n=12, **Raph** — n=12; табл. Б.1).

Умовні позначення на рис. 3.7:

- * — відмінності значень SFI при попарному порівнянні вибірок статистично значущі ($p < 0.01$, ANOVA-тест і критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);
- † — відмінності значень SFI при порівнянні загальних груп статистично значущі ($p < 0.001$, критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь);
- , ‡, § — відмінності значень SFI при порівнянні пар «загальна група – вибірка із загальної групи» статистично незначущі ($p > 0.05$; t-критерій Ст'юдента для непов'язаних груп у випадку вибірок і загальних груп **Sham** та **Raph**, критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні у випадку вибірки і загальної групи **Sect**).

Значення щільності нервових волокон у дистальному фрагменті досліджуваного нерва через 24 тиж після втручання становили у вибірці групи **Sham** — 101.1 ± 12.0 одиниць/500 мкм, у вибірці групи **Sect** — 30.7 ± 8.5 одиниць/500 мкм, а у вибірці групи **Raph** — 66.6 ± 8.2 одиниць/500 мкм, суттєво⁶⁷ відрізняючись між собою (табл. Б.15, рис. 3.6, В). При цьому значення показника у вибірках групи **Sham** через 12 і 24 тиж після втручання суттєво⁶⁸ відрізнялися (табл. Б.16, рис. 3.6, В) і між індивідуальними значеннями показника і тривалістю спостереження виявили сильний негативний зв'язок ($r = -0.74$, 95% ДІ $-0.94 \dots -0.14$, $p < 0.05$; рис. Б.5).

3.4. Кореляція між індивідуальними значеннями SFI, ЕНМГ-показників і щільності нервових волокон

Загалом, через 12 тиж після основного втручання у межах кожної із вибірок груп **Sham**, **Sect** і **Raph** статистичну кореляцію між індивідуальними значеннями SFI та щільності нервових волокон для трьох досліджуваних частин нерва, між значеннями щільності нервових волокон для трьох досліджуваних частин нерва та латентного періоду чи амплітудою М-відповіді **не виявлено**, за винятком індивідуальних значень щільності нервових волокон дистальної частини травмованого нерва і значень латентного періоду М-відповіді у вибірці **Raph**, для яких виявлено сильну негативну кореляцію (рис. Б.6, А).

При об'єднанні результатів вибірок трьох груп (**Sham**, **Sect** і **Raph**) через 12 тиж після основного втручання у одну когорту, статистичний зв'язок виявлено (рис. Б.6) між індивідуальними значеннями SFI й щільності нервових волокон у проксимальній частині, центральній частині (чи невромі) та дистальній частині нерва (рис. Б.6, В–Д), між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді й

⁶⁷ $p < 0.001$, критерій ANOVA і критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь.

⁶⁸ $p < 0.05$, критерій Ст'юдента для непов'язаних груп.

щільності нервових волокон у проксимальній частині, центральній частині (чи невромі) та дистальній частині нерва (рис. Б.6, F–H), а також між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді та щільності нервових волокон у центральній частині нерва (чи невромі) (рис. Б.6, E).

Висновки до розділу 3

1. Станом на кінець експерименту між значеннями SFI груп **Sham**, **Raph** і **Sect** зберігалася істотна різниця, що свідчить про успішність, але неповноту регенерації сідничого нерва щура протягом 24 тиж після травми.

2. Для групи **Sect** — єдиної серед досліджених у цій роботі — була характерна двофазна динаміка SFI зі збільшенням показника протягом перших 4 міс і подальшим зменшенням до кінця 24-го тижня спостереження.

3. Через 24 тиж після втручання значення амплітуди і латентного періоду М-відповіді групи **Raph** сягають значень групи **Sham**. Водночас, між групами **Raph** і **Sham** зберігалася істотна різниця значень SFI на цьому терміні.

4. У групі **Sham** виявляли додатну кореляцію між індивідуальними значеннями SFI та тривалістю спостереження, а також суттєву різницю значень амплітуди М-відповіді вибірок цієї групи через 12 та 24 тиж після втручання, істотну різницю значень латентного періоду М-відповіді через 4 та 12 тиж, суттєву різницю значень щільності нервових волокон у дистальному фрагменті нерва через 12 і 24 тиж.

5. У період після 12 тиж від моменту втручання виявляли істотні зміни різниці ЕНМГ-показників вибірок груп **Raph** і **Sham**, а також значень SFI у групах **Raph** і **Sect**.

6. На окремих термінах ЕНМГ-дослідження кореляцію обох ЕНМГ-показників виявлено для вибірки групи **Sham** (через 4 тиж після втручання) і групи **Sect** (через 24 тиж після втручання). При об'єднанні результатів усіх досліджених методом ЕНМГ тварин кожної групи у одну окрему когорту, а також при об'єднанні усіх вибірок на кожному окремому терміні спостереження виявляли здебільшого негативну кореляцію між значеннями обох ЕНМГ-показників.

7. Через 12 тиж спостереження значення щільності нервових волокон проксимальної частини, центральної частини чи неврони і дистальної частини

нерва істотно відрізнялися при порівнянні вибірок груп **Sham**, **Sect** і **Raph** між собою.

8. Значення щільності нервових волокон у дистальному фрагменті нерва через 24 тиж після основного втручання у вибірках груп **Sham**, **Sect** і **Raph** — відрізнялись між собою, причому, були найбільшими у вибірці групи **Sham**, найменшим — у вибірці групи **Sect**.

9. Лише у вибірках групи **Sham** через 12 і 24 тиж після втручання значення щільності нервових волокон у дистальному фрагменті нерва суттєво відрізнялися між собою.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНТРАТЕКАЛЬНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА ТЛІ ШОВНОЇ РЕКОНСТРУКЦІЇ ТРАВМОВАНОГО СІДНИЧОГО НЕРВА ЩУРА ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

4.1. Динаміка рівня SFI у групах **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA**

Середнє значення SFI тварин груп **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA**, які спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту, наведено у табл. В.1 і В.2 і на рис. рис. 4.1. Середні значення усіх наявних в експерименті тварин груп **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA** на кожному з термінів спостереження наведено у табл. В.3, В.4 і на рис. 4.2.

Усереднене значення SFI усіх тварин групи **Phys** протягом експерименту змінювалося від -77.9 (-86.7 ; -68.3) бала через 4 тиж після моделювання ТПН до -60.3 (-65.8 ; -52.1) бала через 24 тиж (табл. В.3, В.4, рис. 4.2). У вибірці тварин групи **Phys**, яких спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту ($n=13$), усереднене значення SFI через 4 тиж після моделювання травми становило -77.85 (-87.4 ; -70.9) бала, впродовж експерименту суттєво⁶⁹ змінювалося, через 20 тиж складало -59.8 (-65.7 ; -48.8) бала, на кінець експерименту становило -60.3 (-65.8 ; -52.1) бала⁷⁰ (табл. В.1, В.2, див. рис. 4.1). Між значеннями SFI у цій вибірці та тривалістю спостереження виявлено середньої сили позитивний зв'язок ($r=+0.34$, 95% ДІ $+0.13 \dots +0.52$, $p<0.01$; рис. В.1) [47].

Середнє значення SFI усіх тварин групи **DrSC** змінювалося від -64.4 (-72.3 ; -57.8) бала через 4 тиж після моделювання ТПН до -42.5 (-52.2 ; -34.7) бала через 24 тиж (табл. В.3, В.4; рис. 4.2). Усереднене значення SFI у вибірці тварин групи **DrSC**, за якими спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту ($n=15$), через 4

⁶⁹ $p<0.05$, критерій Фрідмана з поправкою Бонферроні.

⁷⁰ при порівнянні значень вибірки через 20 і 24 тиж — різниця несуттєва ($p>0.05$, Критерій Ст'юдента).

тиж після моделювання ТПН становило -66.5 ± 12.3 бала, суттєво збільшувалось до -44.9 ± 19.2 і 41.0 ± 14.0 бала станом на кінець 12-го і 20-го тижня⁷¹, відповідно, і до завершення експерименту становило 41.7 ± 15.3 бала⁷² (табл. В.1, В.2; рис. 4.1). Між значеннями SFI у цій вибірці та тривалістю спостереження виявлено істотну середньої сили позитивну кореляцію ($r = +0.44$, 95% ДІ $+0.25 \dots +0.59$, $p < 0.001$; рис. В.1) [47].

Середнє значення SFI усіх тварин групи **MSC-UA** протягом експерименту змінювалося від -60.4 (-68.1 ; -48.7) бала через 4 тиж після моделювання ТПН до -32.7 (-42.6 ; -26.4) бала через 24 тиж (табл. В.3, В.4; рис. 4.2). Усереднене значення SFI у вибірці тварин групи **MSC-UA**, за якими спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту ($n=16$), через 4 тиж після моделювання ТПН становило -59.2 ± 12.4 бала, суттєво збільшувалося до кінця 12-го тижня до -35.9 ± 12.4 бала⁷³ і до завершення експерименту залишалося рівновеликим (-34.3 ± 11.5 бала; табл. В.1, В.2; рис. 4.1). Між значеннями SFI у цій вибірці та тривалістю спостереження виявлено додатний зв'язок середньої сили ($r = 0.50$, 95% ДІ $0.34 \dots 0.64$, $p < 0.001$) (рис. В.1) [47].

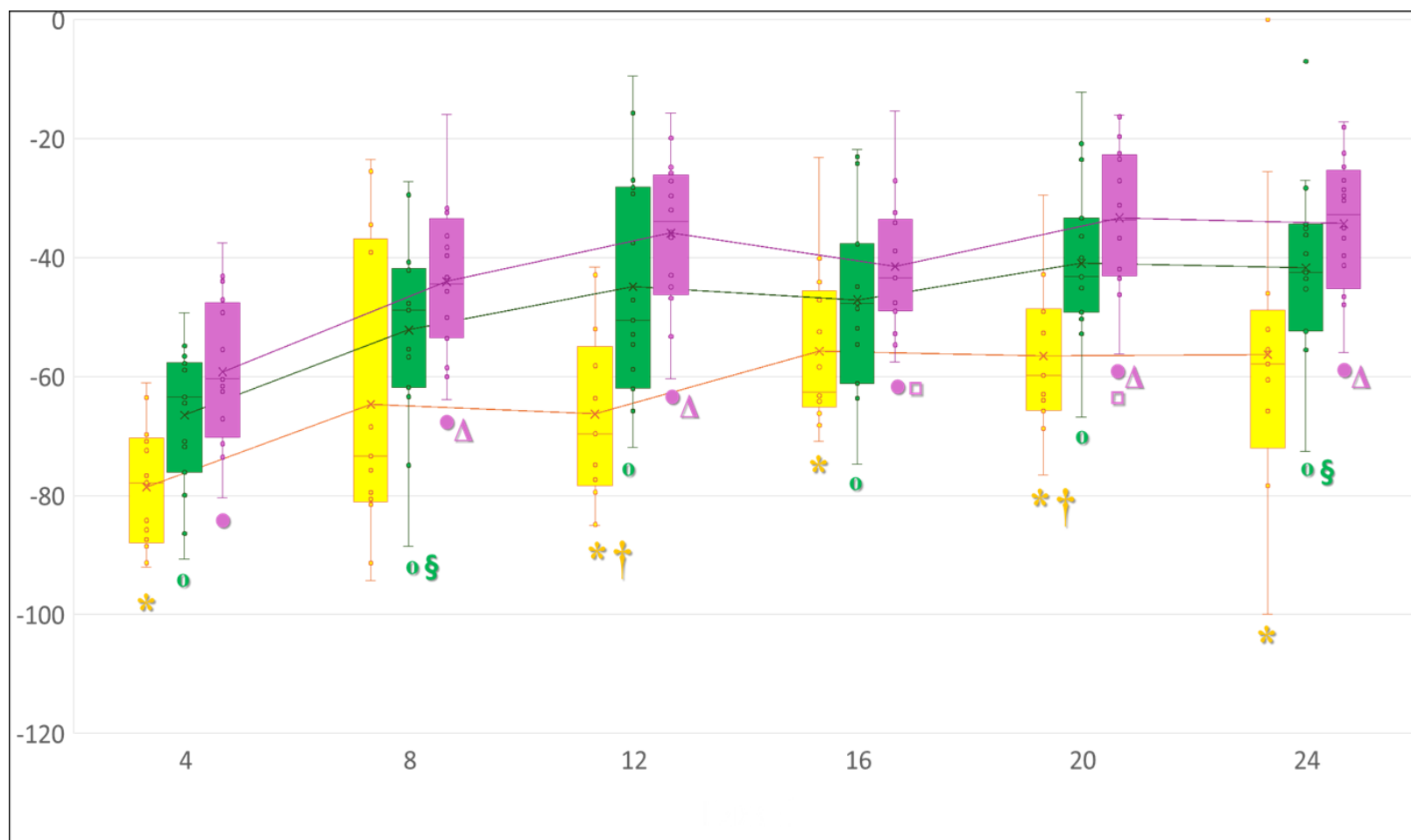
Результати попарного порівняння значень SFI усіх тварин усіх експериментальних груп⁷⁴ на кожному з термінів спостереження наведено у табл. В.4. За даними цього аналізу можна стверджувати, що значення SFI станом на кінець 24-го тижня спостереження у групі **MSC-UA** істотно відрізняється від значень груп **Sham**, **Sect**, **Raph** і **Phys**, не відрізняючись від значень групи **DrSC**. Натомість, значення групи **DrSC** на цьому ж, заключному терміні спостереження відрізняються від значень груп **Sham**, **Sect**, **Phys**, але не від значень групи **Raph**. Тобто, у межах нашого дослідження лише трансплантація **MSC-UA**, але не **DrSC**, суттєво покращує кінцевий функціональний результат відновного процесу після травми і негайної шовної реконструкції сідничого нерва дорослого щура (рис. 4.2) [47].

⁷¹ $p < 0.01$, при попарному порівнянні зі значеннями через 4 тиж, критерій гANOVA з поправкою Бонферроні.

⁷² $p < 0.001$, критерій гANOVA з поправкою Бонферроні при порівнянні зі значеннями через 4 тиж.

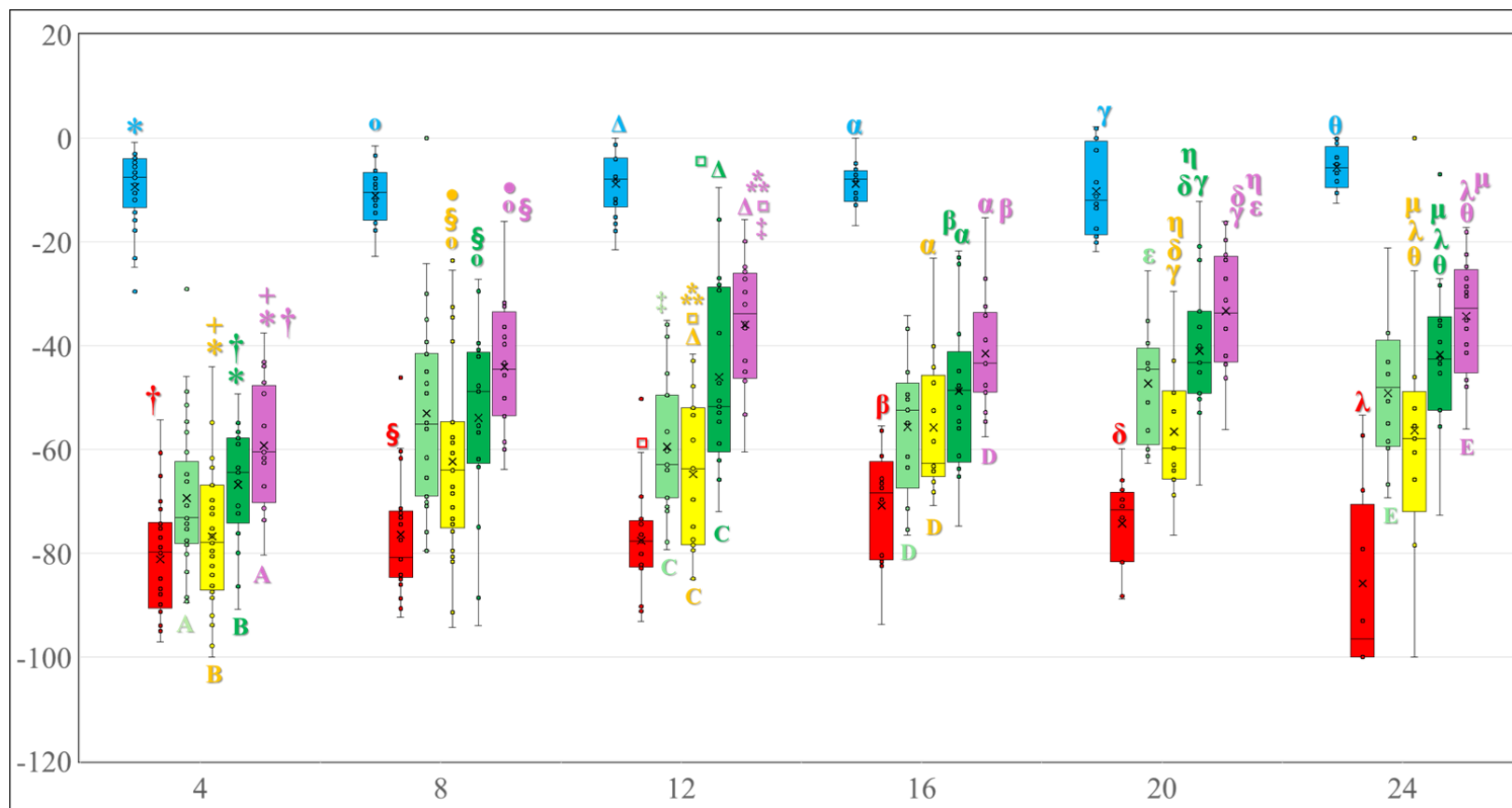
⁷³ $p < 0.001$, при попарному порівнянні зі значеннями через 4 тиж, критерій гANOVA з поправкою Бонферроні.

⁷⁴ за виключенням порівняння значень груп **Sham**, **Sect** і **Raph** між собою; інформацію щодо результатів порівняння значень цих груп наведено у табл. Б.2.



Умовні позначення до рис. 4.1. Вісь абсцис відображає термін спостереження у тижнях, вісь ординат — значення SFI у балах. Ключ колористичного позначення: жовтий — вибірка групи **Phys**, зелений — вибірка групи **DrSC**, бузковий — вибірка групи **MSC-UA**. Символьні примітки аналогічні тим, що використані для позначення пар порівнюваних даних у табл. В.2. Для аналізу динаміки значень SFI у вибірках наскрізного спостереження груп **DrSC** і **MSC-UA** використовували критерій γ ANOVA (який продемонстрував рівень $p < 0.001$ при порівнянні значень вибірок на усіх окремих термінах спостереження). Для аналогічного аналізу вибірки наскрізного спостереження групи **Phys** використовували критерій Фрідмана (який продемонстрував рівень $p < 0.05$ при порівнянні значень вибірки на усіх окремих термінах спостереження). В усіх випадках використовували поправку Бонферроні.

Рисунок 4.1 — Фактичні значення SFI експериментальних тварин груп **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA**, яких спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту (точки; див. табл. В.1), їхні медіани (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кuartилів (частини кожного прямокутника, розташовані, відповідно, нижче та вище за лінію медіани), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм прямокутника) і ступінь розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кuartилів (горизонтальні планки вусиків). Середні значення для вибірки кожної групи з'єднані суцільною лінією відповідного кольору.



Умовні позначення до рис. 4.2. Вісь абсцисс відображає термін виведення тварин в тижнях, вісь ординат — значення SFI в балах. Ключ колористичного позначення: синій — **Sham**, червоний — **Sect**, світло-зелений — **Raph**, жовтий — **Phys**, темно-зелений — **DrSC**, бузковий — **MSC-UA**. Символьні примітки аналогічні тим, що використані для позначення пар порівнюваних даних у табл. Б.2 і В.4. Символи, розташовані вище від прямокутників, вказують на істотні відмінності між різними групами на певному терміні спостереження; символи, розташовані нижче від прямокутників, звертають увагу на наявність протилежних результатів при попарному порівнянні критеріями Вілкоксона-Манна-Уїтні та Ст'юдента для непов'язаних груп. Для аналізу даних на термінах у 4, 8, 12, 16 та 24 тиж з метою виявлення статистично значущих відмінностей використовували критерій Крускала-Уоліса і Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь. Для аналізу результатів через 20 тиж після основного втручання використовували критерій ANOVA і Тьюкі для апостеріорних порівнянь.

Рисунок 4.2 — Фактичні значення SFI усіх експериментальних тварин усіх експериментальних груп на кожному з термінів спостереження (точки; див. табл. В.3), медіани значень SFI (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кuartилів (частини прямокутників, розташовані, відповідно, нижче та вище за лінію медіани в кожному терміні), середні значення ($\bar{x}$), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм прямокутника) і ступінь розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кuartилів (горизонтальні планки вусиків).

4.2. Результати ЕНМГ-дослідження у групах **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA** на тлі результатів груп **Sham**, **Sect** і **Raph**

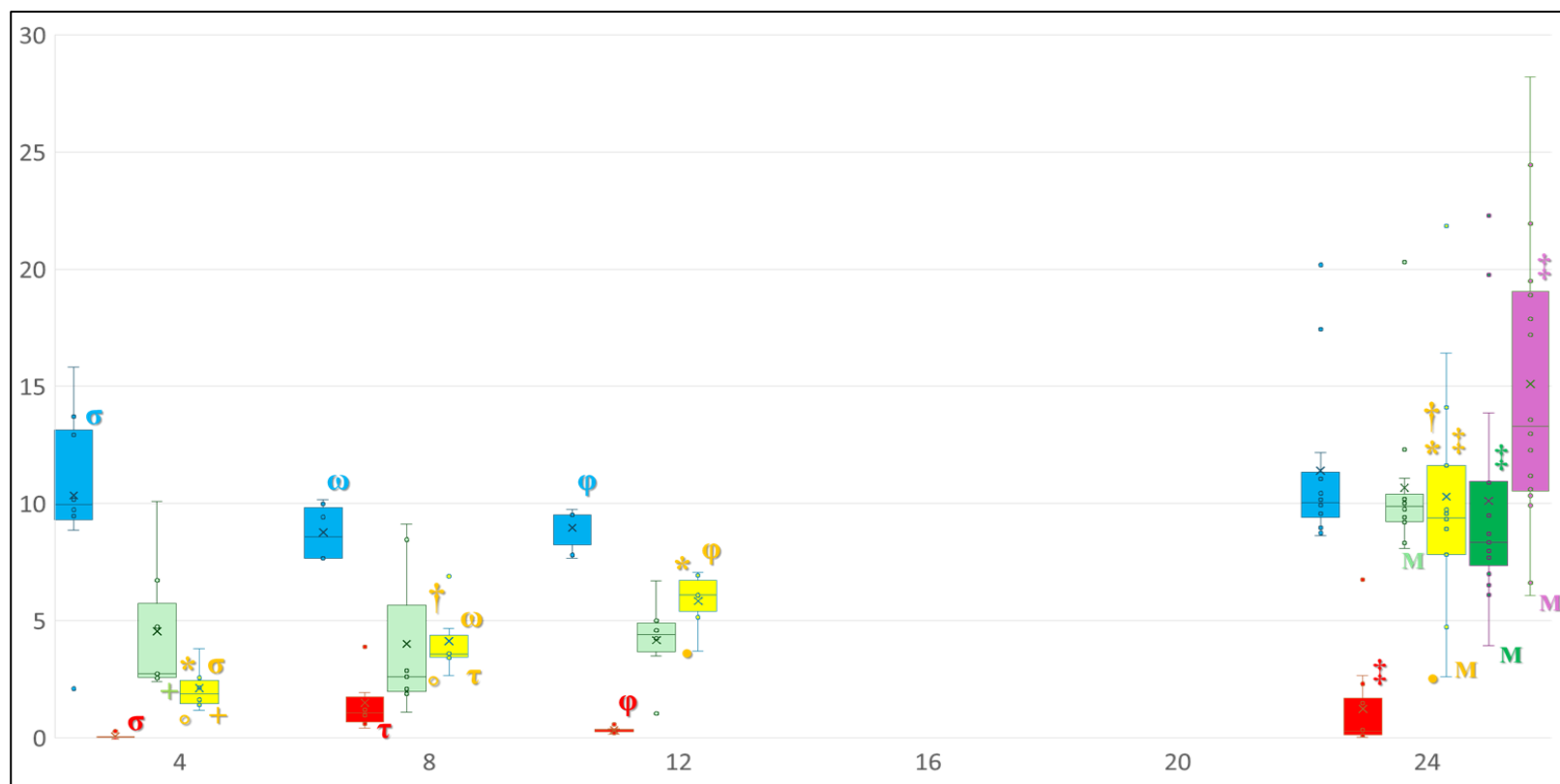
Середнє значення амплітуди М-відповіді у вибірці і групи **Phys** через 4 тиж складало 1.9 (1.5; 2.5) мВ, істотно⁷⁵ відрізняючись від значення вибірки на 24 тиж експерименту — 9.4 (7.8; 11.6) мВ (табл. В.5–В.7; рис. 4.4). Між значеннями амплітуди М-відповіді у вибірках групи та тривалістю спостереження виявлено пряму сильну кореляцію ($r_s = 0.82$, $p < 0.001$; рис. В.2).

Середнє значення латентного періоду М-відповіді у вибірках групи **Phys**, отриманих через 4 і 24 тиж після основного втручання складало 1.4 (1.2; 1.7) мс і 1.1 (1.0; 1.3) мс, відповідно, відрізняючись несуттєво⁷⁶ (табл. В.6–В.7; рис. 4.4). Між значеннями латентного періоду М-відповіді у вибірках групи та тривалістю спостереження значущого статистичного зв'язку не виявлено ($r_s = -0.12$, $p > 0.05$; рис. В.2). Також, не виявлено статистичного зв'язку між значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді, отриманими у всіх тварин групи **Phys**, яким виконували ЕНМГ-дослідження ($r_s = -0.01$, $p > 0.05$; рис. В.4), що можна пояснити відсутністю зміни одного з показників у часі.

Усереднені значення амплітуди М-відповіді у групах **DrSC** і **MSC-UA** через 24 тиж після моделювання ТПН склали 8.3 (7.3; 10.9) мВ і 13.3 (10.5; 19.0) мВ, відповідно. Усереднені значення латентного періоду М-відповіді у групах **DrSC** і **MSC-UA** у цей же термін спостереження склали 1.2 (1.0; 1.5) мс і 1.0 (1.0; 1.2) мс, відповідно.

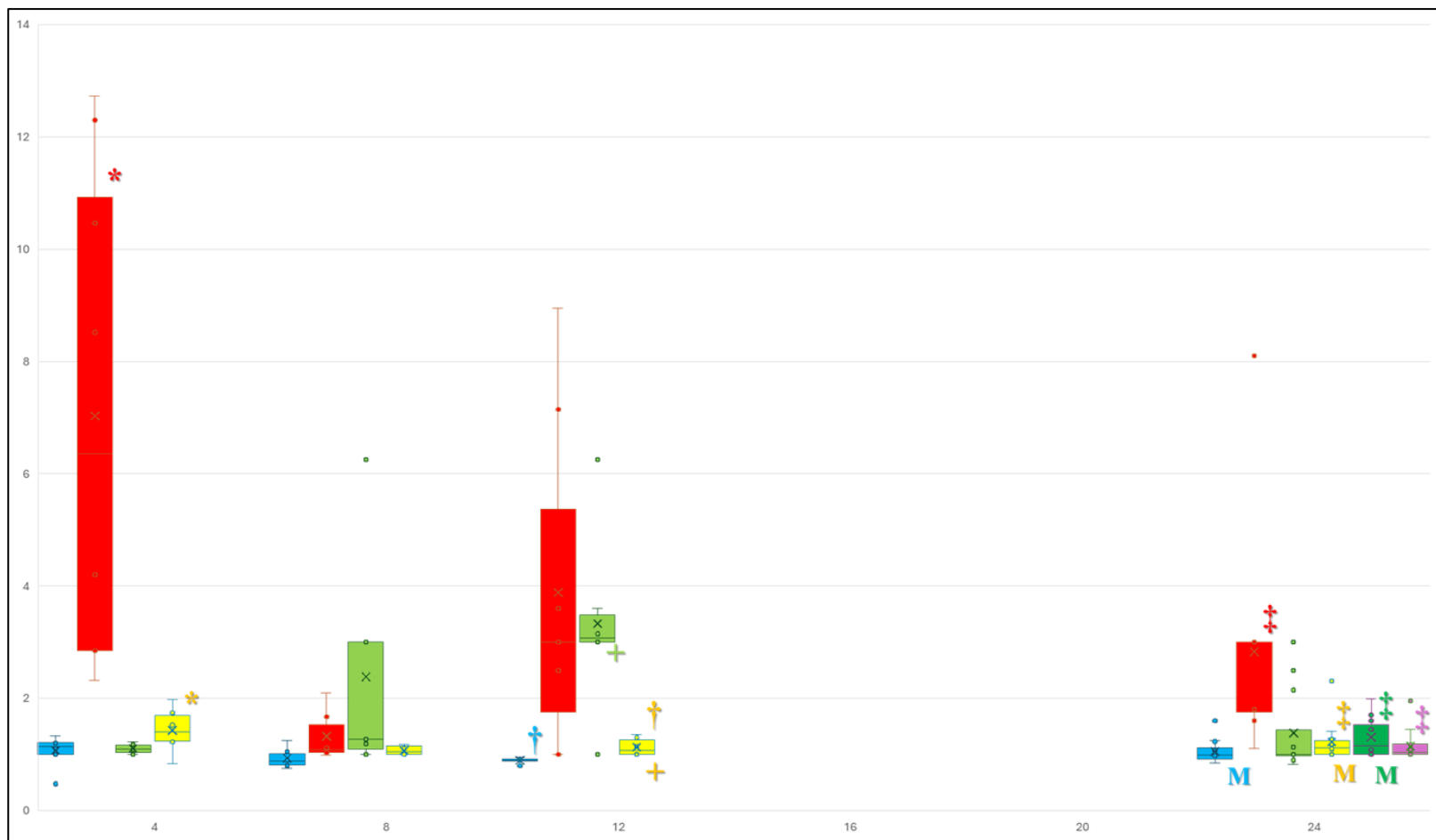
⁷⁵ $p < 0.001$; критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь; $p < 0.01$; критерій Ст'юдента для непов'язаних вибірок.

⁷⁶ $p > 0.05$; критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь; $p > 0.05$; критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні.



Умовні позначення до рис. 4.3. Вісь абсцис відображає термін спостереження у тижнях, вісь ординат — амплітуду М-відповіді у мілівольтах. Ключ колористичного позначення: синій — вибірки групи **Sham**, червоний — вибірки групи **Sect**, світло-зелений — вибірки групи **Raph**, жовтий — вибірки групи **Phys**, темно-зелений — вибірки групи **DrSC**, бузковий — вибірки групи **MSC-UA**. Символьні примітки аналогічні тим, що використані для позначення пар порівнюваних даних у табл. В.7, В.9. Примітки, розташовані вище ліворуч прямокутників вказують на відмінності між значеннями величини на різних термінах спостереження, вище праворуч — на відмінності між значеннями величини у вибірках різних груп на кожному окремо розглядуваному терміні спостереження. Примітки, розташовані нижче від прямокутників вказують на наявність протилежних результатів при попарному порівнянні значень з використанням критеріїв Вілкоксона-Манна-Уїтні та Ст'юдента для непов'язаних груп, причому примітки, розташовані нижче і ліворуч прямокутників демонструють таку ситуацію при порівнянні значень у межах вибірок однієї групи на різних термінах спостереження, примітки, розташовані нижче і праворуч — демонструють таку ситуацію при порівнянні між вибірками різних груп на кожному окремому терміні спостереження. В усіх попарних порівняннях використовували критерій Стіла-Двасса. На термінах 4, 8 та 12 тиж позначено лише значущі відмінності для пар порівняння між групою **Phys** і трьома іншими (**Sham**, **Sect** та **Raph**); результати порівняння значень вибірок груп **Sham**, **Sect** та **Raph** наведено у підрозділі 3.2 — таб. Б.8, Б.10, рис. 3.3.

Рисунок 4.3 — Фактичні значення амплітуди М-відповіді вибірок усіх експериментальних груп на усіх термінах ЕНМГ-дослідження (точки; див. табл. В.6, В.8), їхні медіани (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кватилів (частини кожного прямокутника, розташовані, відповідно, нижче та вище за лінію медіани), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм кожного прямокутника) і ступінь розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кватилів (горизонтальні планки вусиків).



Умовні позначення до рис. 4.4. Вісь абсцис відображає термін здійснення ЕНМГ-дослідження у тижнях, вісь ординат — латентний період М-відповіді у мілісекундах. Ключ колористичного позначення: синій — вибірки групи **Sham**, червоний — вибірки групи **Sect**, світло-зелений — вибірки групи **Raph**, жовтий — вибірки групи **Phys**, темно-зелений — вибірки групи **DrSC**, бузковий — вибірки групи **MSC-UA**. Символьні примітки аналогічні тим, що використані для позначення пар порівнюваних даних у табл. В.7, В.11. Примітки, розташовані вище праворуч від кожного прямокутника вказують на відмінності між вибірками різних експериментальних груп на кожному окремо розглядуваному терміні спостереження. Примітки, розташовані нижче праворуч від кожного прямокутника, демонструють наявність протилежних результатів при попарному порівнянні даних вибірок різних експериментальних груп з використанням критеріїв Вілкоксона-Манна-Уїтні та Ст'юдента для непов'язаних груп. В усіх попарних порівняннях використовували критерій Стіла-Двасса.

Рисунок 4.4— Фактичні значення латентного періоду М-відповіді вибірок усіх експериментальних груп на усіх термінах виконання ЕНМГ-дослідження (точки; табл. В.6, В.10), їхні медіани (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кватилів (частини кожного прямокутника, розташовані, відповідно, нижче та вище за лінію медіани), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм кожного прямокутника) і ступінь розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кватилів (горизонтальні планки вусиків).

Через 4 тиж після основного втручання значення амплітуди М-відповіді вибірки групи **Phys** істотно⁷⁷ відрізнялося від значень вибірок **Sham** і **Sect** і, можливо, від значень вибірки групи **Raph**⁷⁸ (табл. В.8, В.9; рис. 4.3).

Через 8 тиж після основного втручання значення амплітуди М-відповіді вибірки групи **Phys** істотно⁷⁹ відрізнялися від значень вибірки **Sham** і, можливо⁸⁰, вибірки **Sect** (табл. В.8, В.9; рис. 4.3).

Через 12 тиж після основного втручання значення амплітуди М-відповіді вибірки групи **Phys** істотно⁸¹ відрізнялося від значень вибірок **Sham** і **Sect** (табл. В.8, В.9; рис. 4.3).

Через 24 тиж після основного втручання значення амплітуди М-відповіді груп **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA** і групи **Sham**, груп **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA** і групи **Raph**, груп **DrSC** і **MSC-UA** і групи **Phys**, а також групи **DrSC** і групи **MSC-UA** відрізнялись несуттєво з точки зору критерію Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь (табл. В.8, В.9; рис. 4.3). Однак, при використанні критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні вдалося виявити істотну відмінність значень амплітуди М-відповіді групи **MSC-UA** і груп **Raph**, **Phys** та **DrSC** (табл. В.9; рис. 4.3).

Через 4 тиж після основного втручання істотні відмінності значень латентного періоду М-відповіді виявлено лише для пар вибірок **Sect** і **Phys**⁸², через 8 тиж — не виявлено взагалі, через 12 тиж — виявлено для пар вибірок **Sham** і **Phys**⁸³ та **Raph** і **Phys**⁸⁴ (табл. В.10, В.11; рис. 4.4). Через 24 тиж після основного втручання значуща різниця виявлена при порівнянні значень групи **Sect** зі значеннями груп **Phys**, **DrSC** та **MSC-UA**⁸⁵, а також при порівнянні значень групи **Sham** зі значеннями груп **Phys** і **DrSC**⁸⁶ (табл. В.10, В.11; рис. 4.4).

⁷⁷ $p < 0.001$, критерій Крускала-Уолліса та Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁷⁸ $p > 0.05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь; $p < 0.05$, критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні.

⁷⁹ $p < 0.01$, критерій Крускала-Уолліса та Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь; $p < 0.05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁸⁰ $p < 0.01$, критерій Ст'юдента для непов'язаних груп.

⁸¹ $p > 0.05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁸² $p < 0.05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁸³ $p < 0.05$, критерій Крускала-Уолліса та Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁸⁴ $p < 0.01$, критерій Ст'юдента для непов'язаних груп.

⁸⁵ $p < 0.01$, критерій Крускала-Уолліса і Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь.

⁸⁶ $p < 0.05$, критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні.

Для усіх часових вибірок групи **Phys** і для груп **DrSC** та **MSC-UA** не виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок між індивідуальними значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді не виявлено⁸⁷ (рис. В.3). При об'єднанні індивідуальних значень обох показників усіх вибірок на кожному терміні ЕНМГ-дослідження у одну когорту — виявлено негативну середньої сили кореляцію для кожної з таких часових точок⁸⁸ (рис. В.4).

4.3. Результати патоморфологічного дослідження у групах **DrSC** та **MSC-UA**

У групах **MSC-UA** та **DrSC** патоморфологічна картина через 24 тиж після основного втручання схожа до картини у групі **Raph**, однак, візуально у речовині невроми⁸⁹ виявляли виразнішу спрямованість нервових волокон у дистальний фрагмент нерва і більше представництво товстих осьових циліндрів. Відмічали варіабельність розміру і розташування вогнищ сполучнотканинної організації. У дистальному фрагменті⁹⁰ нервові волокна розташовувалися щільно, часто — з товстими осьовими циліндрами й задовільними мієліновими оболонками. Виявляли також значне представництво тонких нервових волокон і вихід з речовини невроми тонких кластерів волокон — непрямі ознаки активного регенераційного процесу (рис. 4.5, D, E).

Загалом, результати оглядового патогістологічного дослідження, виконаного через 24 тиж після основного втручання дозволяють припускати наявність певних відмінностей за щільністю, ходом і взаємним розташуванням мієлінізованих нервових волокон у тварин різних експериментальних груп (див. рис. 4.5).

⁸⁷ $p > 0.05$, критерії Пірсона і Спірмена.

⁸⁸ 4 тиж — $r_s = -0.66$ ($p < 0.001$), 8 тиж — $r_s = -0.42$ ($p < 0.05$), 12 тиж — $r_s = -0.64$ ($p < 0.001$), 24 тиж — $r_s = -0.45$ ($p < 0.001$).

⁸⁹ У тих випадках, коли неврому вдалося виявити.

⁹⁰ На цьому терміні спостереження досліджували лише дистальний фрагмент нерва (п. 2.9).

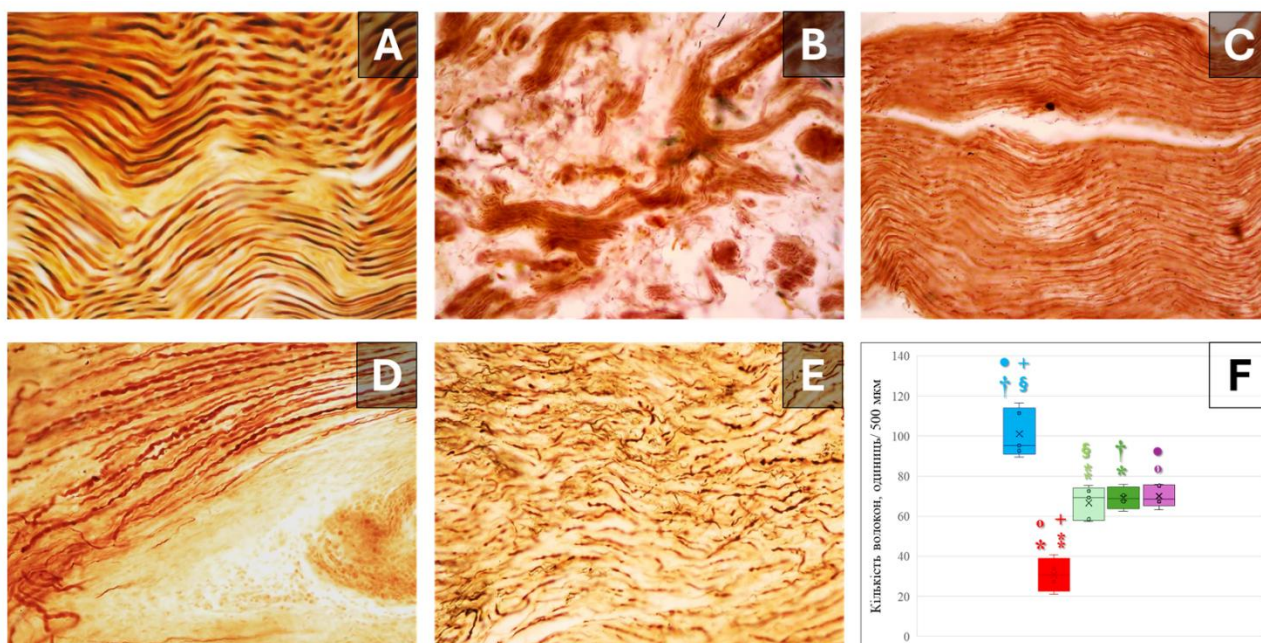


Рисунок 4.5 — Приклади тканини досліджуваної ділянки дистального фрагменту сідничного нерва у групі **Sham** (A), у групі **Sect** (B), у групі **Raph** (C), у групі **DrSC** (D), у групі **MSC-UA** (E) через 24 тиж після моделювання ТПН.

A, C — збільшення $\times 400$; B, D, E — збільшення $\times 200$.

F — Фактичні значення щільності нервових волокон (точки, одиниць/500 мкм) дистального фрагмента нерва, їх медіани (горизонтальні лінії в межах прямокутників), межі I та III кватилей (частини прямокутників, розташовані, відповідно, нижче та вище за медіани), середні значення ($\bar{x}$), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення та нижнім або верхнім краєм кожного прямокутника) і ступені розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кватилів (горизонтальні планки вертикальних вусиків) у вибірках, сформованих для патогістологічного дослідження через 24 тиж після основного втручання.

Умовні позначення до рис. 4.5. Всі позначки вказують на статистично значущі відмінності значень щільності нервових волокон у дистальному фрагменті сідничного нерва через 24 тиж після основного втручання і аналогічні тим, що використані у табл. В.12. Ключ колористичного позначення на рис. 4.5 F: синій — вибірки групи **Sham**, червоний — вибірки групи **Sect**, світло-зелений — вибірки групи **Raph**, темно-зелений — вибірки групи **DrSC**, бузковий — вибірки групи **MSC-UA**.

Значення SFI вибірки групи **DrSC**, використаної для визначення щільності нервових волокон⁹¹ через 24 тиж після моделювання ТПН ($n=4$; табл. В.12; рис. 4.6), статистично не відрізнялися⁹² від значень SFI усієї групи ($n=15$; табл. 4.3) і

⁹¹ На цьому терміні спостереження досліджували лише дистальний фрагмент нерва (п. 2.9).

⁹² $p > 0.05$, t-критерій Ст'юдента для непов'язаних груп.

склали -42.9 ± 7.3 бала. Щільність нервових волокон у цій вибірці становила 69.0 ± 5.6 одиниць/500 мкм (табл. В.12, рис. 4.5, F).

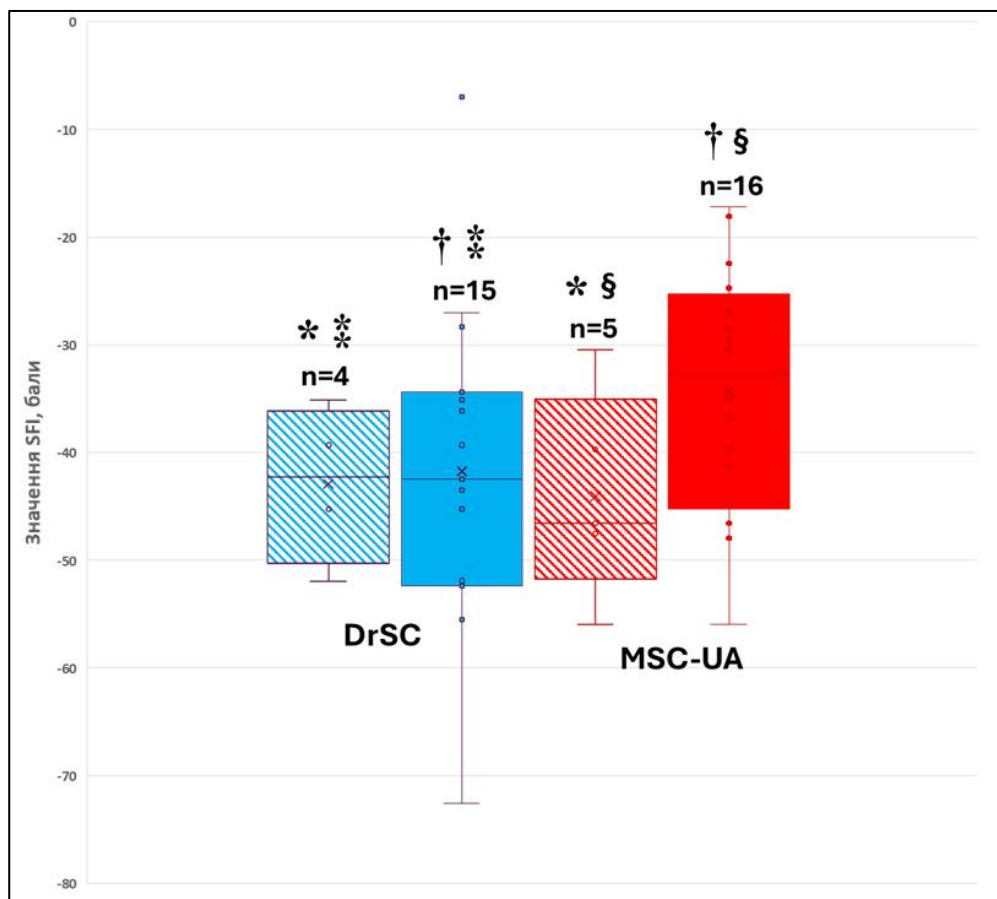


Рисунок 4.6 — Фактичні значення SFI (бали, точки), їх медіани (горизонтальні лінії в межах прямокутників), межі I та III кватилей (частини прямокутників, розташовані, відповідно, нижче та вище за медіани), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення та нижнім або верхнім краєм кожного прямокутника) і ступені розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кватилів (горизонтальні планки вертикальних вусиків) у вибірках, сформованих для патогістологічного дослідження (вибірка групи **DrSC** — $n=4$, вибірка групи **MSC-UA** — $n=5$; табл. В.12), а також у відповідних загальних групах (**DrSC** — $n=15$, **MSC-UA** — $n=16$; табл. В.3) через 24 тиж після моделювання травми.

Умовні позначення до рис. 4.6.

* — відмінності значень SFI при попарному порівнянні вибірок неістотні ($p>0.05$; t-критерій Стюдента для непов'язаних груп);

† — відмінності значень SFI при порівнянні загальних груп неістотні ($p>0.05$; t-критерій Стюдента для непов'язаних груп);

*, § — відмінності значень SFI при порівнянні пар «загальна група — вибірка із загальної групи» неістотні ($p>0.05$; t-критерій Стюдента для непов'язаних груп).

Значення SFI вибірки групи **MSC-UA**, використаної для визначення щільності нервових⁹³ волокон через 24 тиж після моделювання ТПН (n=5; табл. В.12; рис. 4.6), теж статистично не відрізнялися⁹⁴ від значень SFI усієї групи (n=16; табл. В.3) і склали -44.0 ± 9.6 бала. Щільність нервових волокон у цій вибірці становила 70.0 ± 5.4 одиниць/500 мкм (табл. В.12, рис. 4.5, F).

Значення аналізованого показника через 24 тиж після основного втручання у вибірках груп **Raph**, **DrSC** і **MSC-UA** виявились статистично рівновеликим і у кожній з цих вибірок суттєво відрізнялись від значень вибірок груп **Sham** та **Sect** (табл. В.12, рис. 4.5, F).

4.4. Кореляція між індивідуальними значеннями SFI, ЕНМГ-показників і щільності нервових волокон у межах дослідження

При об'єднанні даних, отриманих у кожній окремій групі (**Sham**, **Sect**, **Raph** та **Phys**) на усіх термінах ЕНМГ-дослідження, у одну когорту — значущих зв'язків для жодної з таких когорт між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді і SFI чи латентного періоду М-відповіді і SFI **виявлено не було** (рис. В.5.).

При об'єднанні даних усіх вибірок на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження у одну когорту⁹⁵ виявлено суттєву додатну кореляцію між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді і SFI на усіх чотирьох термінах ЕНМГ-дослідження, причому, через 4 і 24 тиж — середньої сили, а через 8 і 12 тиж — сильну (рис. В.6). Аналогічний підхід виявив негативну середньої сили кореляцію між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді та SFI через 4 і 24 тиж після основного втручання (рис. В.6).

⁹³ На цьому терміні спостереження досліджували лише дистальний фрагмент нерва (п. 2.9).

⁹⁴ $p > 0.05$, t-критерій Стьюдента для непов'язаних груп.

⁹⁵ На терміні у 24 тиж після виконання основного втручання до когорти долучали також і тварин груп **DrSC** та **MSC-UA**.

Зазначимо також, що при аналізі даних у межах кожної окремої вибірки на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді та SFI чи латентного періоду М-відповіді та SFI істотного зв'язку виявлено не було (рис. В.7, В.8).

Як і стосовно кореляції між значеннями SFI та ЕНМГ-показників, у межах вибірок кожної з п'яти груп (**Sham, Sect, Raph, DrSC** та **MSC-UA**) через 24 тиж після основного втручання статистичного зв'язку між індивідуальними значеннями SFI та щільності нервових волокон⁹⁶, а також між значеннями обох ЕНМГ-показників і щільністю нервових волокон у цій же частині нерва — **не виявлено**.

При об'єднанні результатів вибірок п'яти груп (**Sham, Sect, Raph, DrSC** та **MSC-UA**) через 24 тиж після основного втручання виявлено (рис. В.9) додатну сильну кореляцію між індивідуальними значеннями SFI та щільності нервових волокон⁹⁷ (рис. В.9, А), середньої сили додатну кореляцію — між значеннями амплітуди М-відповіді і щільності нервових волокон (рис. В.9, В) і середньої сили негативну кореляцію — між значеннями латентного періоду М-відповіді і щільності нервових волокон (рис. В.9, С).

4.5. Результати імуногістохімічного дослідження

Співставлення імуногістохімічної картини експресії людського ядерцевого антигену, виявного первинними антитілами Nucleoli, із картиною забарвлення ядерного ДНК-тропного флуорисцентного барвника Hoechst виявило нащадків трансплантованих MSC-UA у наступних ділянках мозку тварини відповідної групи (рис. 4.7)⁹⁸: у корі півкуль і черв'яка мозочка, у кірковій ділянці рухової

⁹⁶ На цьому терміні спостереження досліджували лише дистальний фрагмент нерва (п. 2.9).

⁹⁷ На цьому терміні спостереження досліджували лише дистальний фрагмент нерва (п. 2.9).

⁹⁸ Наводимо у порядку зменшення кількості виявлених випадків колокалізації ядерцевого антигена людини і ядерного маркера Hoechst у досліджуваному зрізі тканини.

іннервації задньої кінцівки лівої півкулі (на боці травми), у гранулярному шарі зубчастої звивини обох півкуль, у довгастому мозку, у тканині таламуса ліворуч (на боці травми), у речовині середнього мозку ліворуч (на боці травми), у речовині нижньогрудного відділу спинного мозку, у речовині шийного і поперекового відділів спинного мозку на боці травми, у кірковій ділянці рухової іннервації задньої кінцівки правої півкулі, у речовині таламуса правої півкулі і у речовині середнього мозку праворуч.

У матеріалі, отриманому від тварини групи **DrSC** загалом, на якісному рівні виявляли істотно меншу присутність місць колокалізації ядерцевого антигена людини і ядерного маркера Hoechst, а спектр ділянок центральної системи, у яких вдалося візуалізувати такі місця включав (рис. 4.8) лише кору черв'яка мозочка, речовину довгастого мозку і нижньогрудного відділу спинного мозку (на боці травми).

На етапі виконання цієї роботи нам не вдалося виявити переконливі ознаки коекспресії ядерцевого антигена людини і маркерного для зрілих нейронів білка цитоскелету β III-tubulin, а також маркерного для астроцитів білка GFAP.

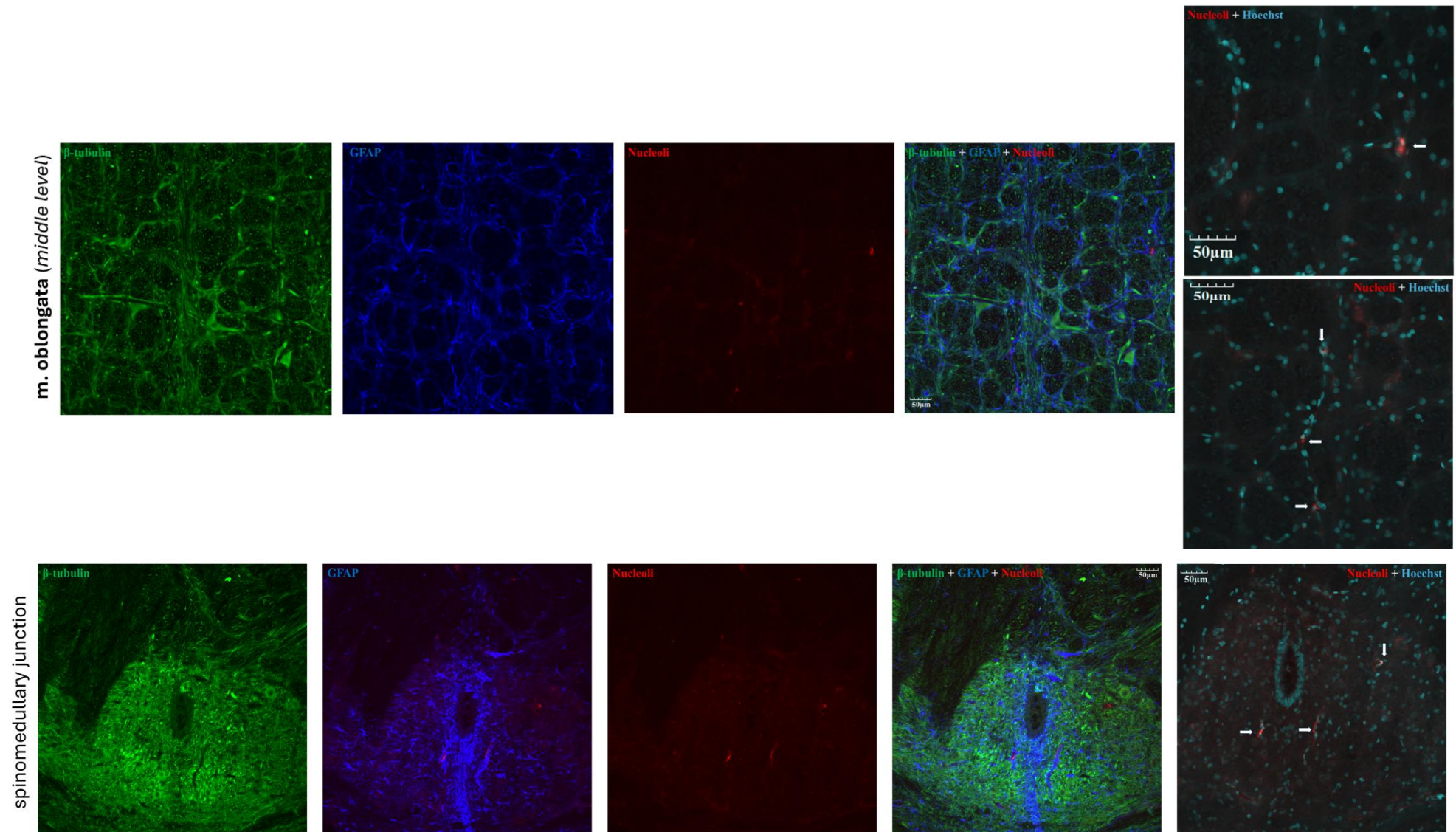
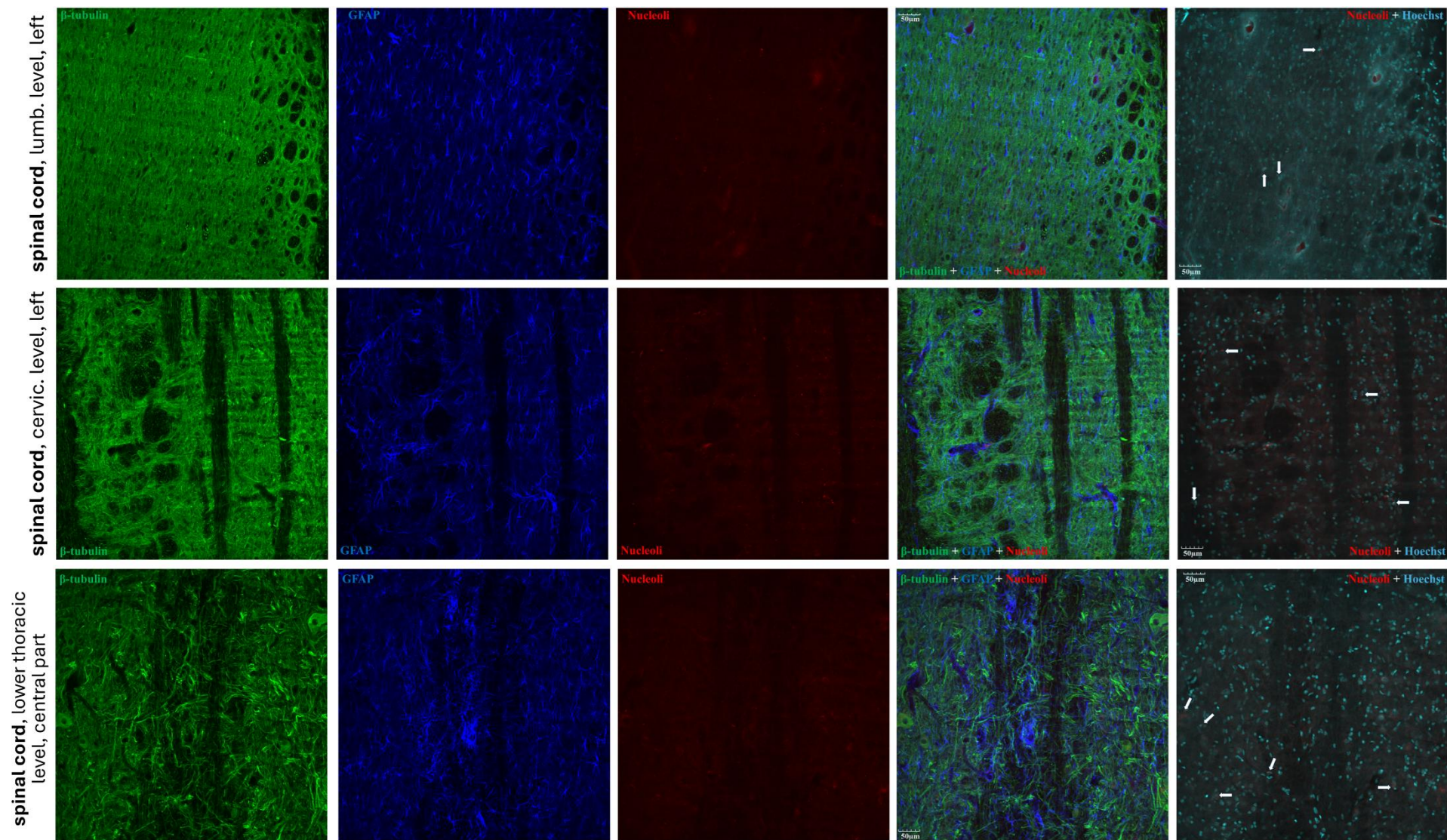
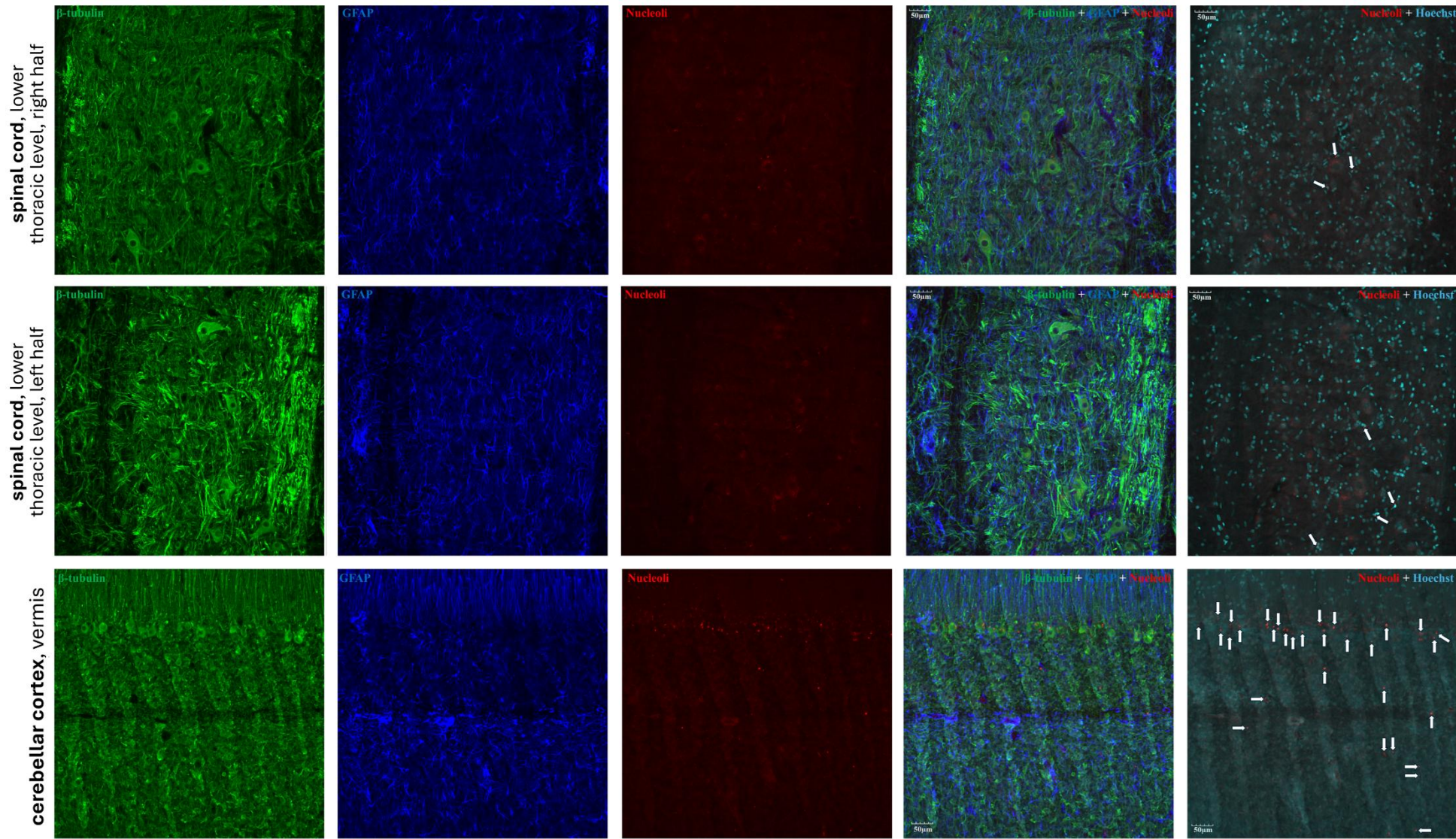


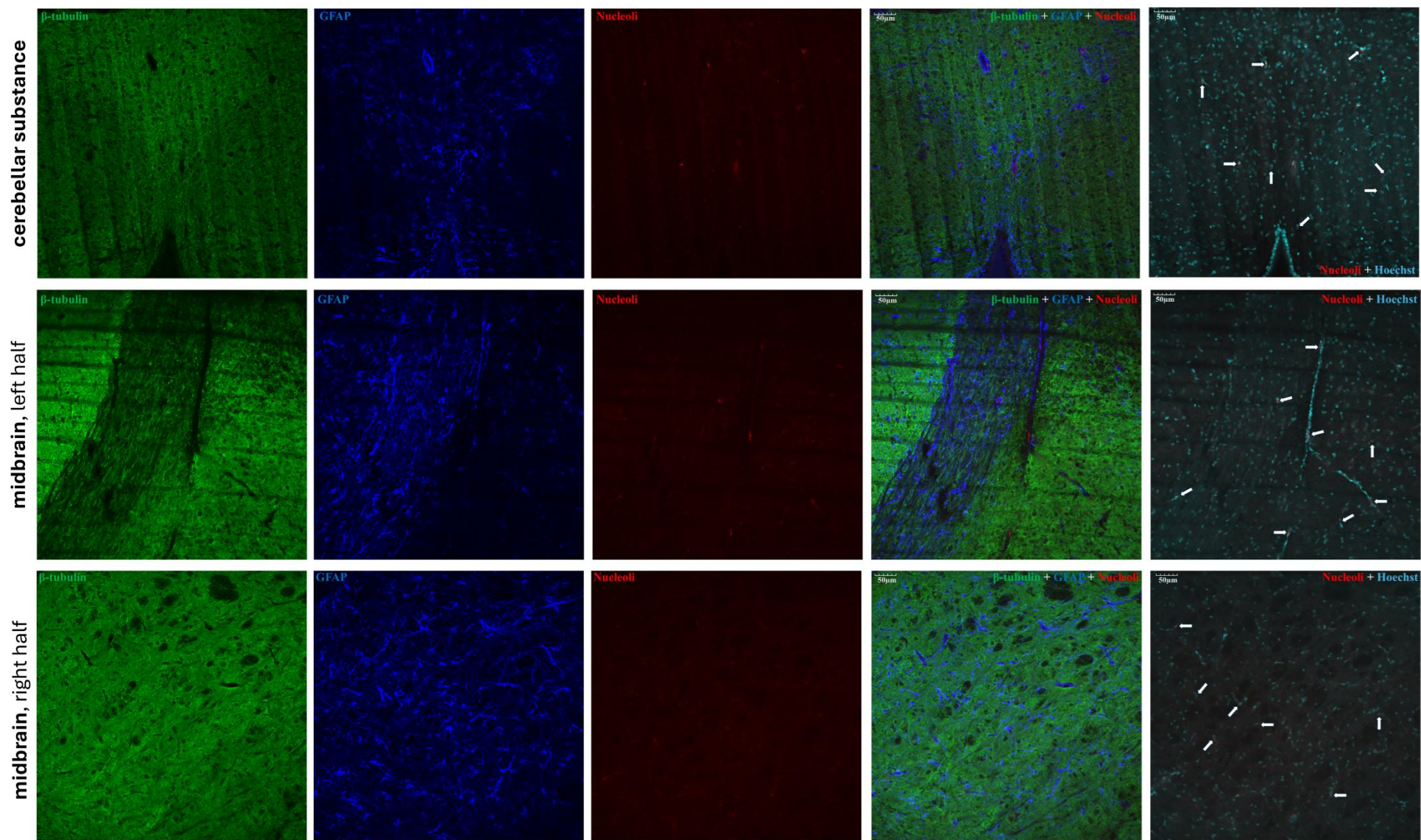
Рисунок 4.7 — Імуногістохімічна картина експресії β III-tubulin, GFAP, ядерцевого антигена людини, виявного первинним антитілом Nucleoli, а також флуорисценції ДНК-тропного ядерного маркера Hoechst 33342 у різних частинах спинного і головного мозку тварини групи **MSC-UA** через 22 тиж після інтратекальної трансплантації MSC-UA. Стрілками вказано найімовірніші місця колокалізації ядерцевого антигена людини і ядерного маркера Hoechst. Праворуч зазначена ділянка головного чи спинного мозку, імуногістограми зрізу якої наведені у відповідному ряду зліва – направо



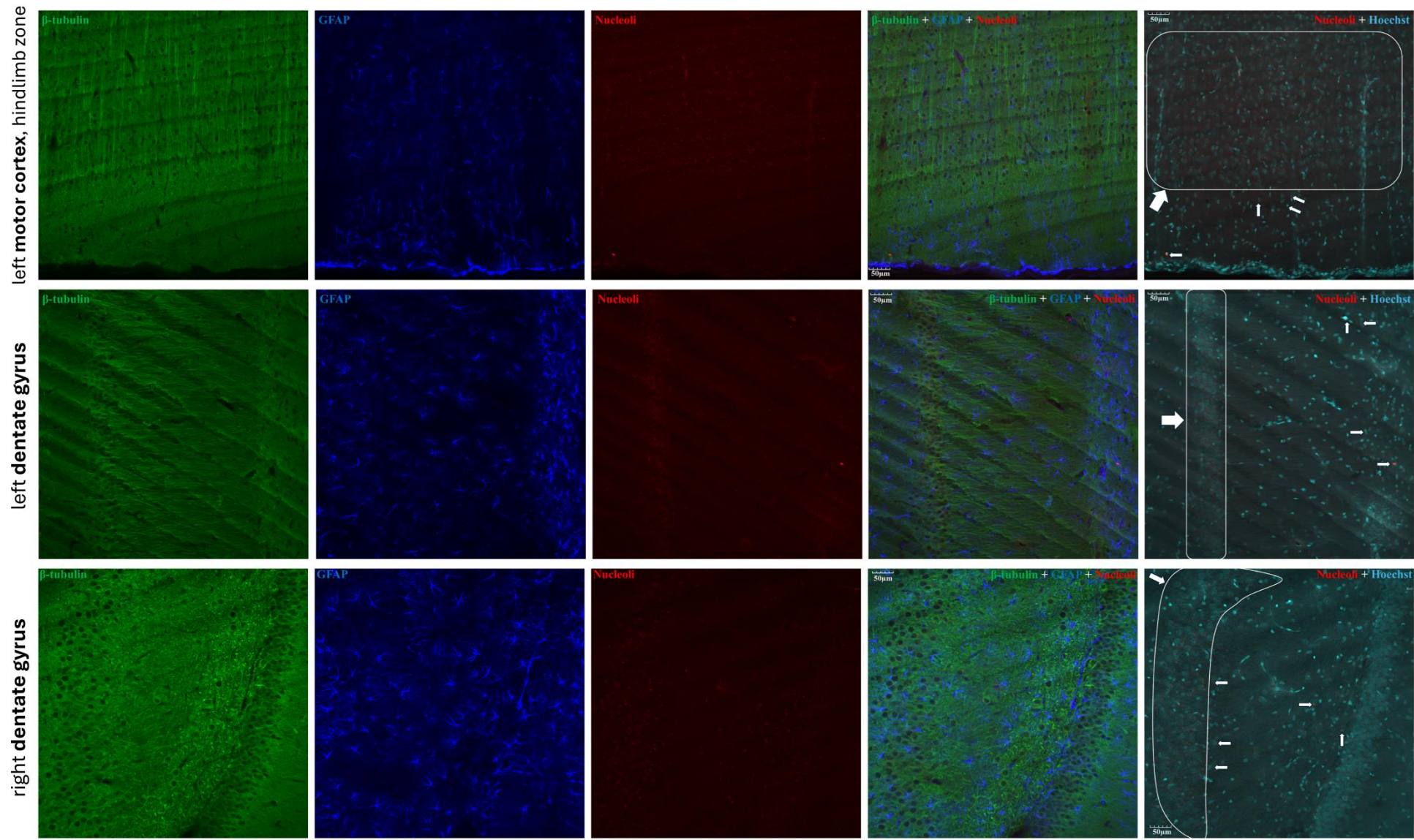
Продовження рисунка 4.7.



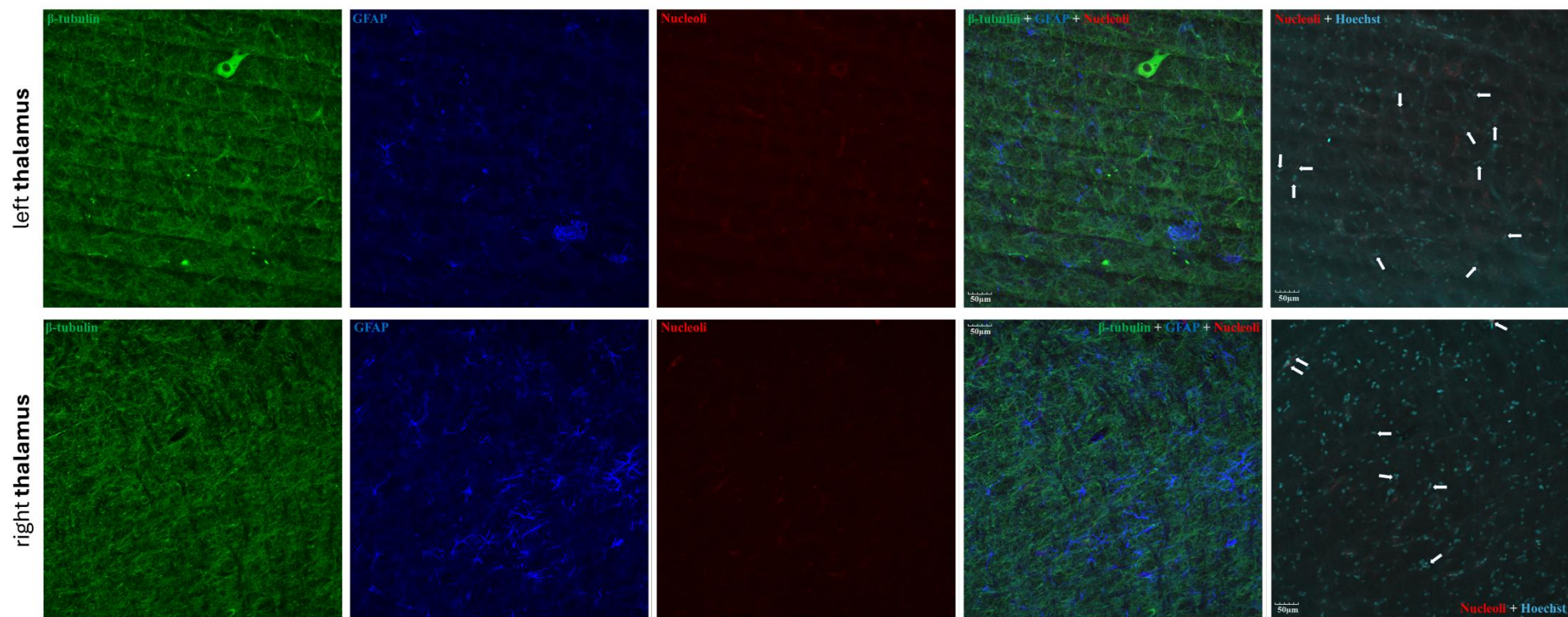
Продовження рисунка 4.7.



Продовження рисунка 4.7.



Продовження рисунка 4.7.



Закінчення рисунка 4.7.

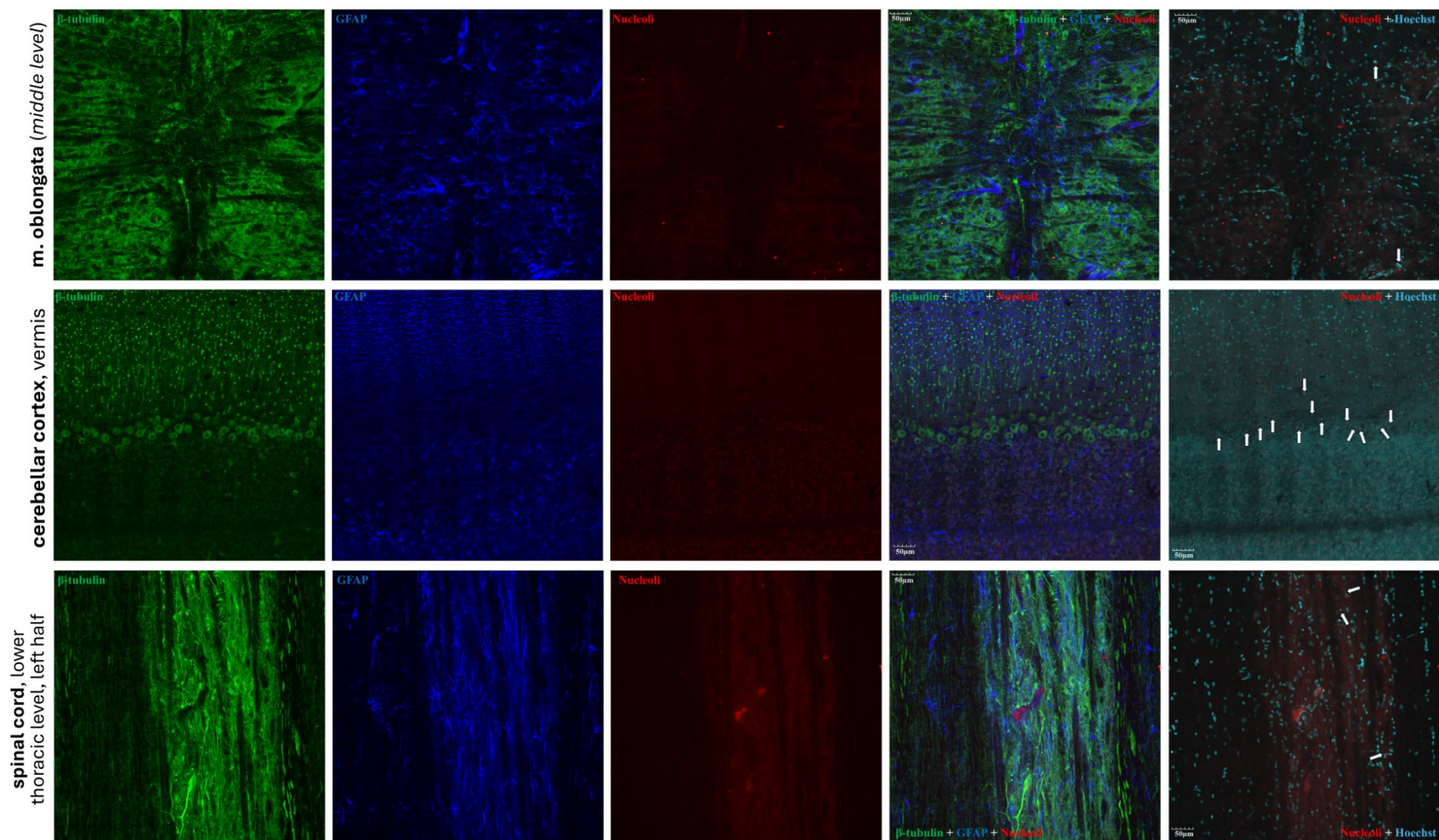


Рисунок 4.8 — Імуногістохімічна картина експресії β III-tubulin, GFAP, ядерцевого антигена людини, виявного первинним антитілом Nucleoli, а також флуорисценції ДНК-тропного ядерного маркера Hoechst 33342 у різних частинах спинного і головного мозку тварини групи **DrSC** через 22 тиж після інтратекальної трансплантації DrSC. Стрілками вказано найімовірніші місця колокалізації ядерцевого антигена людини і ядерного маркера Hoechst. Праворуч зазначена ділянка головного чи спинного мозку, імуногістограми зрізу якої наведені у відповідному ряду зліва – направо

Висновки до розділу 4

1. Значення SFI у групі **MSC-UA** через 24 тиж після основного втручання суттєво перевищували значення груп **Sham**, **Sect**, **Raph** і **Phys**, не відрізняючись від значень групи **DrSC**. Натомість, значення групи **DrSC** на цьому ж терміні відрізнялися від значень груп **Sham**, **Sect** і **Phys**, але не від значень групи **Raph**.

2. Значення амплітуди М-відповіді через 24 тиж після основного втручання для вибірок груп **Sham**, **Raph**, **Phys** та **DrSC** виявились статистично рівновеликими, а для вибірок груп **Sham** і **Sect**, **Raph** і **Sect**, **MSC-UA** і **Raph**, **MSC-UA** і **Phys**, а також **MSC-UA** і **DrSC** — істотно відмінними.

3. Для латентного періоду М-відповіді через 24 тиж після основного втручання значуща різниця виявлена лише при порівнянні значень вибірки групи **Sect** зі значеннями вибірок груп **Sham**, **Raph**, **Phys**, **DrSC** та **MSC-UA**, а також при порівнянні значень вибірки групи **Sham** зі значеннями вибірок груп **Phys** і **DrSC**.

4. У вибірках груп **Raph**, **DrSC** і **MSC-UA** значення щільності нервових волокон у дистальній частині нерва виявились статистично рівновеликим і у кожній з цих вибірок суттєво відрізнялись від значень вибірок груп **Sham** та **Sect**.

5. При об'єднанні індивідуальних значень обох ЕНМГ-показників усіх тварин груп **Raph**, **DrSC** і **MSC-UA** через 24 тиж після моделювання ТПН — виявляли негативну середньої сили кореляцію між обома ЕНМГ-показниками.

6. Лише при об'єднанні даних вибірок усіх груп на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження у одну когарту⁹⁹ виявляли суттєву додатну кореляцію між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді і SFI¹⁰⁰, а також суттєву від'ємну кореляцію між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді і SFI через 4 і 24 тиж після основного втручання.

⁹⁹ На останньому терміні спостереження (24 тиж) — з урахуванням груп **DrSC** та **MSC-UA**.

¹⁰⁰ на усіх чотирьох термінах ЕНМГ-дослідження.

7. Значущу кореляцію між значеннями SFI, ЕНМГ-показників і питомої щільності нервових волокон через 24 тиж після основного втручання вдалося виявити лише при об'єднанні результатів вибірок п'яти груп (**Sham, Sect, Raph, DrSC** та **MSC-UA**) на цьому терміні спостереження. У цьому випадку встановлено додатну сильну кореляцію між індивідуальними значеннями SFI та щільності нервових волокон, середньої сили додатну кореляцію — між значеннями амплітуди М-відповіді і щільності нервових волокон і середньої сили негативну кореляцію — між значеннями латентного періоду М-відповіді і щільності нервових волокон.

8. За результатами імуногістохімічного дослідження, трансплантовані MSC-UA виживають і візуально найбільша кількість їхніх нащадків через 22 тиж перебуває у корі мозочка, у ділянці кіркової рухової іннервації задньої кінцівки на боці травми і у гранулярному шарі зубчастої звивини обох півкуль.

9. За результатами аналогічної оцінки імуногістограм нащадки трансплантованих DrSC представлені у меншій кількості і у меншому переліку ділянок центральної нервової системи щура.

10. Фенотип нащадків трансплантованих MSC-UA і DrSC за допомогою виявлення коекспресії нейронального (β III-tubulin) і астроцитарного (GFAP) маркерів встановити не вдалося.

РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ТПН — частий вид травми військового часу [1, 2, 12, 47, 207], для якої характерний комплекс тривалих, нерідко пожиттєвих неврологічних розладів [1, 2, 4, 7, 47]. Перетин довгих відростків нейронів, які формують нерв, провокує загибель цих клітин [1, 36, 47], а пластичність нейронних мереж, що забезпечується гаммою різноманітних молекулярних регуляторів [1, 210], у випадку ТПН має важливе значення для відновлення втрачених функцій [1, 37, 38]. Гіпотетично МСК, які продукують численні фактори пластичності [1, 27, 47, 55, 56], можуть підтримувати ушкоджені нейрони і стимулювати пластичність нейронних мереж.

У цій роботі отримано дані, котрі опосередковано підтверджують цю гіпотезу. Однак, перш ніж перейти до їх інтерпретації, зупинімось на питаннях дизайну і методології нашого дослідження, розглянувши наявну у літературі інформацію стосовно особливостей перебігу травми сідничого нерва щура і використовуваних на даний час засобів оцінки успішності регенераційного процесу.

5.1. Особливості і технічні обмеження використаного дизайну дослідження

Дослідження ефективності будь-якого нового засобу відновлення функції травмованого нерва здійснюється в експериментальних умовах, на різноманітних моделях цієї патології. Мабуть, найрозповсюдженішою моделлю на даний час є травма сідничого нерва зрілого щура, зокрема, його повний перетин [2, 60, 192–197]. Не зважаючи на повсюдний її вжиток, залишається нез'ясованими значна кількість питань, приміром, стандартизація хірургічної складової, засоби

верифікації регенерації нерва і клінічна трансляція отриманих результатів [2, 32]. Залишаються не вирішеними питання анатомічної варіативності сідничого нерва щура, оптимального засобу наркотизації, зважаючи на швидкість післяопераційної мобілізації кінцівки, оптимальної кількості епіневральних швів для фіксації кукс нерва тощо [2, 47].

5.2. Обмеження методу вивчення функції паретичної кінцівки за допомогою SFI

Незважаючи на змішаний тип сідничого нерва і важливу роль соматосенсорної сигналізації у локомоції [210], увага дослідників зосереджена на моніторингу корелятив інтегральної рухової спроможності паретичної кінцівки на тлі травми сідничого нерва. Найпоширенішим таким відповідником на даний час є SFI, який відображає анатомічні особливості паретичної стопи, за умови її навантаження під час вільної односпрямованої локомоції тварини. З цієї точки зору індекс є функціонально-анатомічним показником. Метод розрахунку SFI було запропоновано та алгоритмізовано L. De Medinaceli та співавторами (1982, 1984) [211, 212], у подальшому модифіковано й апробовано [203, 213]. На даний час можна стверджувати, що частина досліджень свідчить про відсутність кореляції між значеннями SFI і морфометричними показниками сідничого нерва на деяких моделях його травми (*оглянуто* [203]), частина — демонструє таку кореляцію ([214, 215], *оглянуто* [204]). Водночас, важливо, що значення SFI корелюють [213] зі складнішим (і на жаль суб'єктивнішим — [210]) показником рухової активності задньої кінцівки щура, запропонованим D.M. Basso, M.S. Beattie, J.C. Bresnahan для оцінки рухового дефіциту у тварин на тлі травми спинного мозку [208, 216]. І цей показник може виявитися чутливішим для виявлення залишкового рухового дефіциту після певних видів травми сідничого нерва [213, 217, 218].

Не зважаючи на повсюдне використання SFI, варто пам'ятати про ряд технічних обмежень цього методу виявлення стану паретичної кінцівки. Ось їх перелік [203, 217]: 1) отримання якісних відбитків можливе лише при помірній швидкості проходження твариною доріжки; 2) збільшення маси тварини впродовж експерименту змінює особливості відбитків і може впливати на результат обрахунку SFI; 3) чіткість відбитків може істотно спотворюватися через обумовлену контрактурами деформацію і укладку паретичної стопи, а також через наслідки аутофагічного чи аутоотомічного порушення анатомії стопи.

Наприклад, аутофагія фаланг денервованої стопи [219] виникає, зазвичай, починаючи з третього тижня після травми, супроводжується інфікуванням, регіонарним набряком та дистрофічними змінами тканини стопи, вважається проявом посттравматичного комплексного регіонарного больового синдрому [219, 220]. Очевидно, що дистрофічні зміни денервованої стопи можуть спотворювати її відбитки, а хронічний біль як такий — обумовлювати щадну локомоцію задля обмеження механічної іритації, що теж впливає на відбитки, у тому числі й інтактної стопи в силу її компенсаторного понаднавантаження [203].

Мабуть, зважаючи на усі ці фактори, релевантність методології оцінки функції сідничого нерва щура шляхом обрахунку SFI є задовільною лише після 3-х тижнів спостереження [204]. При цьому, за нашими спостереженнями індивідуальна варіативність значень SFI присутня на усіх термінах спостереження; її факторами слід вважати, окрім іншого, індивідуальні відмінності сегментарних джерел нервових волокон сідничого нерва [221] і тому переліку м'язів, охоплених іннервацією цим нервом, а також неврахування високого галузіння нерва на гілки [222].

Іншою особливістю SFI у його сучасному варіанті обрахунку, є неможливість точного визначення у інтактних тварин (*див. вище*). Одним з пояснень такої ситуації є особливість формули підрахунку SFI (1), згідно з якою у випадку повній дзеркальній симетричності відбитків задніх стоп інтактної тварини усі члени формули перетворюються у нуль за винятком останнього доданку, так що SFI за таких умов повинен складати -8.8 балів. Мотивацію Bain-Mackinnon-Hunter

(авторів сучасної формули розрахунку SFI (1) [203]) в уведенні такої особливості — зрозуміти неможливо через недоступність їхньої піонерської публікації. Однак, на думку E.F. Oliveira та співавторів (2001) [215], те, що SFI у здорових інтактних тварин за такого розрахунку не дорівнює нулю, може вказувати на проблематичність методу.

5.3. Оптимальний дизайн експериментів по вивченню регенерації сідничого нерва

Найчастіше вживаним видом експериментальних тварин є щури, найчастішим нервом задньої кінцівки, на якому моделюють лацераційну ТПН (повний перетин нерва) — сідничий нерв [2, 47], найчастішим способом наркотизації — системне введення наркотичних засобів, зокрема, внутрішньоочеревинне, методом з'єднання кукс нерва — мікронейрорафія нейлоновими нитками 10-0 [60].

Тривалий моніторинг наслідків — ключова вимога з точки зору контролю якості і безпечності будь-якого нового методу лікування. Парадоксально, але на даний час існує обмежена кількість праць, де б на моделі перетину сідничого нерва і його негайної реконструкції стан нервово-м'язового апарату оцінювали протягом більш ніж 3 міс, тобто, більш, ніж 12-13 тиж чи 90 діб після втручання [2]: [198] — 14 тиж, [197] — 17 тиж, [191] — 18 і 24 тиж, [199] — 32 тиж, [201] — 24 тиж, [200] — 52 тиж, [87] — 5 міс. Натомість, термін спостереження у 9–12 тиж після ТПН є максимальним серед найчастіше використовуваних для з'ясування ефективності нових методів відновного лікування ТПН у експерименті [2, 47, 60]. Так, за даними F.J. Vela та співавторів (2020) [60], для усіх видів тварин загалом (найбільше — для щурів), які використовували для моделювання ТПН частка праць, де тривалість спостереження складала вказану величину, становила: 1–4 тиж — 31.5 %, 5–8 тиж — 20.2 %, 9–12 тиж — 22.5 %, 13–16 тиж — 7.9 %, 17–20 тиж — 1.1 %, 21–24 тиж — 0.5 %, 25–32 тиж — 0.5 %, 33–40 тиж — 0.5 %, 41–52 тиж — 0.5 %, 53–64 тиж — 0.5 %, 65–72 тиж — 0.5 %, 73–84 тиж — 0.5 %, 85–96 тиж — 0.5 %, 97–104 тиж — 0.5 %, 105–112 тиж — 0.5 %, 113–120 тиж — 0.5 %, 121–132 тиж — 0.5 %, 133–144 тиж — 0.5 %, 145–160 тиж — 0.5 %, 161–180 тиж — 0.5 %, 181–200 тиж — 0.5 %, 201–240 тиж — 0.5 %, 241–280 тиж — 0.5 %, 281–320 тиж — 0.5 %, 321–360 тиж — 0.5 %, 361–400 тиж — 0.5 %, 401–440 тиж — 0.5 %, 441–480 тиж — 0.5 %, 481–520 тиж — 0.5 %, 521–560 тиж — 0.5 %, 561–600 тиж — 0.5 %, 601–640 тиж — 0.5 %, 641–680 тиж — 0.5 %, 681–720 тиж — 0.5 %, 721–760 тиж — 0.5 %, 761–800 тиж — 0.5 %, 801–840 тиж — 0.5 %, 841–880 тиж — 0.5 %, 881–920 тиж — 0.5 %, 921–960 тиж — 0.5 %, 961–1000 тиж — 0.5 %, 1001–1040 тиж — 0.5 %, 1041–1080 тиж — 0.5 %, 1081–1120 тиж — 0.5 %, 1121–1160 тиж — 0.5 %, 1161–1200 тиж — 0.5 %, 1201–1240 тиж — 0.5 %, 1241–1280 тиж — 0.5 %, 1281–1320 тиж — 0.5 %, 1321–1360 тиж — 0.5 %, 1361–1400 тиж — 0.5 %, 1401–1440 тиж — 0.5 %, 1441–1480 тиж — 0.5 %, 1481–1520 тиж — 0.5 %, 1521–1560 тиж — 0.5 %, 1561–1600 тиж — 0.5 %, 1601–1640 тиж — 0.5 %, 1641–1680 тиж — 0.5 %, 1681–1720 тиж — 0.5 %, 1721–1760 тиж — 0.5 %, 1761–1800 тиж — 0.5 %, 1801–1840 тиж — 0.5 %, 1841–1880 тиж — 0.5 %, 1881–1920 тиж — 0.5 %, 1921–1960 тиж — 0.5 %, 1961–2000 тиж — 0.5 %, 2001–2040 тиж — 0.5 %, 2041–2080 тиж — 0.5 %, 2081–2120 тиж — 0.5 %, 2121–2160 тиж — 0.5 %, 2161–2200 тиж — 0.5 %, 2201–2240 тиж — 0.5 %, 2241–2280 тиж — 0.5 %, 2281–2320 тиж — 0.5 %, 2321–2360 тиж — 0.5 %, 2361–2400 тиж — 0.5 %, 2401–2440 тиж — 0.5 %, 2441–2480 тиж — 0.5 %, 2481–2520 тиж — 0.5 %, 2521–2560 тиж — 0.5 %, 2561–2600 тиж — 0.5 %, 2601–2640 тиж — 0.5 %, 2641–2680 тиж — 0.5 %, 2681–2720 тиж — 0.5 %, 2721–2760 тиж — 0.5 %, 2761–2800 тиж — 0.5 %, 2801–2840 тиж — 0.5 %, 2841–2880 тиж — 0.5 %, 2881–2920 тиж — 0.5 %, 2921–2960 тиж — 0.5 %, 2961–3000 тиж — 0.5 %, 3001–3040 тиж — 0.5 %, 3041–3080 тиж — 0.5 %, 3081–3120 тиж — 0.5 %, 3121–3160 тиж — 0.5 %, 3161–3200 тиж — 0.5 %, 3201–3240 тиж — 0.5 %, 3241–3280 тиж — 0.5 %, 3281–3320 тиж — 0.5 %, 3321–3360 тиж — 0.5 %, 3361–3400 тиж — 0.5 %, 3401–3440 тиж — 0.5 %, 3441–3480 тиж — 0.5 %, 3481–3520 тиж — 0.5 %, 3521–3560 тиж — 0.5 %, 3561–3600 тиж — 0.5 %, 3601–3640 тиж — 0.5 %, 3641–3680 тиж — 0.5 %, 3681–3720 тиж — 0.5 %, 3721–3760 тиж — 0.5 %, 3761–3800 тиж — 0.5 %, 3801–3840 тиж — 0.5 %, 3841–3880 тиж — 0.5 %, 3881–3920 тиж — 0.5 %, 3921–3960 тиж — 0.5 %, 3961–4000 тиж — 0.5 %, 4001–4040 тиж — 0.5 %, 4041–4080 тиж — 0.5 %, 4081–4120 тиж — 0.5 %, 4121–4160 тиж — 0.5 %, 4161–4200 тиж — 0.5 %, 4201–4240 тиж — 0.5 %, 4241–4280 тиж — 0.5 %, 4281–4320 тиж — 0.5 %, 4321–4360 тиж — 0.5 %, 4361–4400 тиж — 0.5 %, 4401–4440 тиж — 0.5 %, 4441–4480 тиж — 0.5 %, 4481–4520 тиж — 0.5 %, 4521–4560 тиж — 0.5 %, 4561–4600 тиж — 0.5 %, 4601–4640 тиж — 0.5 %, 4641–4680 тиж — 0.5 %, 4681–4720 тиж — 0.5 %, 4721–4760 тиж — 0.5 %, 4761–4800 тиж — 0.5 %, 4801–4840 тиж — 0.5 %, 4841–4880 тиж — 0.5 %, 4881–4920 тиж — 0.5 %, 4921–4960 тиж — 0.5 %, 4961–5000 тиж — 0.5 %, 5001–5040 тиж — 0.5 %, 5041–5080 тиж — 0.5 %, 5081–5120 тиж — 0.5 %, 5121–5160 тиж — 0.5 %, 5161–5200 тиж — 0.5 %, 5201–5240 тиж — 0.5 %, 5241–5280 тиж — 0.5 %, 5281–5320 тиж — 0.5 %, 5321–5360 тиж — 0.5 %, 5361–5400 тиж — 0.5 %, 5401–5440 тиж — 0.5 %, 5441–5480 тиж — 0.5 %, 5481–5520 тиж — 0.5 %, 5521–5560 тиж — 0.5 %, 5561–5600 тиж — 0.5 %, 5601–5640 тиж — 0.5 %, 5641–5680 тиж — 0.5 %, 5681–5720 тиж — 0.5 %, 5721–5760 тиж — 0.5 %, 5761–5800 тиж — 0.5 %, 5801–5840 тиж — 0.5 %, 5841–5880 тиж — 0.5 %, 5881–5920 тиж — 0.5 %, 5921–5960 тиж — 0.5 %, 5961–6000 тиж — 0.5 %, 6001–6040 тиж — 0.5 %, 6041–6080 тиж — 0.5 %, 6081–6120 тиж — 0.5 %, 6121–6160 тиж — 0.5 %, 6161–6200 тиж — 0.5 %, 6201–6240 тиж — 0.5 %, 6241–6280 тиж — 0.5 %, 6281–6320 тиж — 0.5 %, 6321–6360 тиж — 0.5 %, 6361–6400 тиж — 0.5 %, 6401–6440 тиж — 0.5 %, 6441–6480 тиж — 0.5 %, 6481–6520 тиж — 0.5 %, 6521–6560 тиж — 0.5 %, 6561–6600 тиж — 0.5 %, 6601–6640 тиж — 0.5 %, 6641–6680 тиж — 0.5 %, 6681–6720 тиж — 0.5 %, 6721–6760 тиж — 0.5 %, 6761–6800 тиж — 0.5 %, 6801–6840 тиж — 0.5 %, 6841–6880 тиж — 0.5 %, 6881–6920 тиж — 0.5 %, 6921–6960 тиж — 0.5 %, 6961–7000 тиж — 0.5 %, 7001–7040 тиж — 0.5 %, 7041–7080 тиж — 0.5 %, 7081–7120 тиж — 0.5 %, 7121–7160 тиж — 0.5 %, 7161–7200 тиж — 0.5 %, 7201–7240 тиж — 0.5 %, 7241–7280 тиж — 0.5 %, 7281–7320 тиж — 0.5 %, 7321–7360 тиж — 0.5 %, 7361–7400 тиж — 0.5 %, 7401–7440 тиж — 0.5 %, 7441–7480 тиж — 0.5 %, 7481–7520 тиж — 0.5 %, 7521–7560 тиж — 0.5 %, 7561–7600 тиж — 0.5 %, 7601–7640 тиж — 0.5 %, 7641–7680 тиж — 0.5 %, 7681–7720 тиж — 0.5 %, 7721–7760 тиж — 0.5 %, 7761–7800 тиж — 0.5 %, 7801–7840 тиж — 0.5 %, 7841–7880 тиж — 0.5 %, 7881–7920 тиж — 0.5 %, 7921–7960 тиж — 0.5 %, 7961–8000 тиж — 0.5 %, 8001–8040 тиж — 0.5 %, 8041–8080 тиж — 0.5 %, 8081–8120 тиж — 0.5 %, 8121–8160 тиж — 0.5 %, 8161–8200 тиж — 0.5 %, 8201–8240 тиж — 0.5 %, 8241–8280 тиж — 0.5 %, 8281–8320 тиж — 0.5 %, 8321–8360 тиж — 0.5 %, 8361–8400 тиж — 0.5 %, 8401–8440 тиж — 0.5 %, 8441–8480 тиж — 0.5 %, 8481–8520 тиж — 0.5 %, 8521–8560 тиж — 0.5 %, 8561–8600 тиж — 0.5 %, 8601–8640 тиж — 0.5 %, 8641–8680 тиж — 0.5 %, 8681–8720 тиж — 0.5 %, 8721–8760 тиж — 0.5 %, 8761–8800 тиж — 0.5 %, 8801–8840 тиж — 0.5 %, 8841–8880 тиж — 0.5 %, 8881–8920 тиж — 0.5 %, 8921–8960 тиж — 0.5 %, 8961–9000 тиж — 0.5 %, 9001–9040 тиж — 0.5 %, 9041–9080 тиж — 0.5 %, 9081–9120 тиж — 0.5 %, 9121–9160 тиж — 0.5 %, 9161–9200 тиж — 0.5 %, 9201–9240 тиж — 0.5 %, 9241–9280 тиж — 0.5 %, 9281–9320 тиж — 0.5 %, 9321–9360 тиж — 0.5 %, 9361–9400 тиж — 0.5 %, 9401–9440 тиж — 0.5 %, 9441–9480 тиж — 0.5 %, 9481–9520 тиж — 0.5 %, 9521–9560 тиж — 0.5 %, 9561–9600 тиж — 0.5 %, 9601–9640 тиж — 0.5 %, 9641–9680 тиж — 0.5 %, 9681–9720 тиж — 0.5 %, 9721–9760 тиж — 0.5 %, 9761–9800 тиж — 0.5 %, 9801–9840 тиж — 0.5 %, 9841–9880 тиж — 0.5 %, 9881–9920 тиж — 0.5 %, 9921–9960 тиж — 0.5 %, 9961–10000 тиж — 0.5 %.

17–24 тиж — 6.7 %, >24 тиж — 11.2 % (Vela et al., 2020). Причому, більшість праць для кожного із перерахованих варіантів тривалості спостереження виконана на щурах, а на праці, у яких використовували термін спостереження більше 3 міс складають третину усіх праць (25.8 %).

Водночас, за розрахунковими даними істотне покращення SFI для випадку перетину і негайної нейрорафії сідничого нерва щура слід очікувати на інтервалі до 20-го тижня спостереження [47, 61].

5.4. Динаміка SFI після травми сідничого нерва щура у інших дослідників

Літературні дані щодо динаміки SFI після перетину і негайного з'єднання сідничого нерва дорослого щура істотно варіюють [2]

Наприклад, у випадку моделювання перетину і негайного зшивання сідничого нерва щура L. De Medinaceli та співавтори (1982) [211] виявили збільшення показника SFI (*розрахованого їхньою, первинною формулою*) з менш ніж –100 до близько –90 балів станом на 11-ту добу спостереження і подальше зменшення до близько –100 балів станом на 32-гу добу. Чи мали ці темпоральні зміни SFI статистичну значущість — не відомо [2].

Схожу динаміку, з піком на 10-ту добу спостереження (*близько –75 балів*) описують А. Ganguly та співавтори (2017) [223] після повного перетину сідничого нерва без нейрорафії у дорослих щурів-самців породи Long Evans. У інших порід за аналогічних умов і інструментів виявляли зменшення і стабілізацію значень SFI (*від близько –75 до –100 балів; порода Wistar*), стабільно низьке значення (*близько –100 балів; порода Sprague Dawley*), зменшення до 14-ї доби і поступове збільшення (*від близько –75 до близько –100 балів; породи Lewis і Fischer*) [2]. Загальний термін спостереження у цьому дослідженні складав лише 35 діб і жодної статистичної верифікації описаних особливостей динаміки SFI автори не здійснювали. Цікаво, що за цими ж даними, при цифровій реєстрації і аналізі

відбитків значення показники SFI виявляються більшими, ніж при звичайній, аналоговій [2].

У дорослих щурів-самців породи Sprague Dawley Y. Jung та співавтори (2014) [224] шляхом аналізу відбитків задніх лап, отриманих аналоговим методом, протягом першого тижня після схожого з нашим моделювання повного перетину і негайного зшивання сідничого нерва спостерігали збільшення середнього значення SFI від близько -100 до близько -75 балів протягом першого тижня, зменшення протягом 2-го тижня і поступове збільшення до близько -60 балів на 12-му тижні експерименту [2].

За даними J.K. Terzis та K.J. Smith (1987) [225] після перетину і негайного зшивання сідничого нерва у дорослих щурів-самців породи Sprague Dawley реєстрували двофазну динаміку SFI (*обрахованого первинною методикою* [211]): від близько -90 балів через 1 тиждень до близько -70 балів на 7-му тижні і до близько -90 на 12-му тижні спостереження. Статистичну верифікацію цієї динаміки автори не проводили [2].

Однак, за даними P.J. Evans та співавторів (1991) [198], за схожих експериментальних умов до кінця першого місяця спостереження спостерігали збільшення значення SFI до близько -80 балів, зменшення протягом наступних 2-х тижнів, повторне збільшення до близько -65 балів до кінця 10-го тижня, зменшення до кінця 12-го тижня і велике збільшення до -40 балів станом на 14-й тиждень спостереження. Чи були ці зміни статистично значущі — невідомо [2].

Після моделювання повного перетину і негайного зшивання сідничого нерва у зрілих щурів-самців породи Sprague Dawley M. Sakuma та співавтори (2016) [226] цифровими засобами реєстрації відбитків стопи виявили два піки значень SFI: вузький на початку другого місяця (*через близько 6 тиж від моделювання травми; близько -100 балів при початковому значенні у близько -130 балів*) і близько 70-ї доби (*10 тиж від моделювання травми; близько -100 балів при значенні на 90-ту добу близько -120 балів*) [2]. Отже, за таких експериментальних умов автори не отримали ніяких ознак відновлення SFI протягом трьохмісячного періоду спостереження. Дивно, але реєстрація і аналіз відбитків цим же

інструментом після моделювання повного перетину сідничого нерва навіть без нейрорафії у А. Ganguly та співавторів (2017) [223] для породи Sprague Dawley давали набагато більше значення SFI станом на 35-ту добу — близько –40 балів (*проти близько –120 балів у [226]*) [2].

Отже, після повного перетину і негайного зшивання сідничого нерва дорослого щура-самця частина авторів не виявила ознак відновлення SFI станом на початок другого місяця [211] чи до 12-го [225] або 13-го [226] тижня включно, інша — виявила лише через 12 тижнів [224] чи 14 тижнів [198]. Результати тривалішого дослідження рівня SFI за таких експериментальних умов нам знайти не вдалося [2].

Великі розбіжності результатів моніторингу SFI характерні також для 1) моделі перетину сідничого нерва без нейрорафії, виконаної на різних породах щурів [2; 223], 2) при отриманні SFI звичним і цифровим способом [2; 223], а також 3) при отриманні відбитків і обрахуванні SFI однією і тією ж системою однак після перетину сідничого нерва без нейрорафії (*кращі результати* — [223]) і з негайною нейрорафією (*гірші результати* — [226]) [2].

У дослідженні V.Y. Molotkovets та співавторів (2020) [87] на тлі ізолюваного перетину сідничого нерва у дорослих щурів-самців рівень SFI змінювався від –79.3±3.8 бала через 1 міс після травми до –75±2.9 бала станом на кінець 3-го місяця і до –73.2±5.4 бала на кінець 5-го місяця, а у випадку негайної нейрорафії (*наводимо виправлені дані, у зв'язку з наявністю редакційної помилки у праці [87]*) — від –41.6±3.7 бала станом на кінець першого місяця до –33.2±4.4 бала станом на кінець 3-го місяця і до –21.3±1.2 бала станом на кінець 5-го місяця спостереження, що виразно відрізняється від наших даних і від даних інших груп [2].

За аналогічних експериментальних умов О. Goncharuk та співавтори (2020) [95] протягом першого місяця після ізолюваного перетину сідничого нерва у дорослих щурів-самців значення SFI перебували на рівні близько –70 балів, а у випадку негайного зшивання — поступово, майже лінійно збільшувалися від

близько –70 балів через 1 тиждень після травми до близько –35 балів через 4 тижні спостереження [2].

Отже, наші дані щодо відновлення SFI на тлі перетину і негайного зшивання сідничого нерва щура (*близько –60 балів станом на 12 тиж*) найближчі до даних Y. Jung та співавторів (2014) [224] та P.J. Evans та співавторів (1991) [198], тоді як результати O. Goncharuk та співавторів (2020) [95] і V.Y. Molotkovets та співавторів (2020) [87] відрізняються від усіх перелічених набагато кращими показниками відновлення SFI [2].

Гетерогенну динаміку значень SFI можна знайти і для випадку аутопластики перетнутого сідничого нерва. Так, на моделі висічення 8-міліметрового сегменту сідничого нерва і негайної пластики утвореного проміжку цим же фрагментом у щурів породи Fischer T. Meder та співавторів (2021) [201] описують двофазну динаміку SFI — збільшення від близько –80 балів на 2-му тижні спостереження до близько –50 на 7-му тижні, слабке зменшення до 10-го тижня, стабільне значення до 20-го і повернення до близько –50 балів до 24-го тижня спостереження. Достовірність усіх цих змін автори не з'ясовували [2].

Взагалі, статистична значущість динаміки SFI після травми сідничого нерва залишається невивченою: нам вдалося знайти лиш одну працю із аналізом достовірності темпоральних змін SFI [214], однак у ній спостереження тривало лише 6 тижнів й моделювали розчавлення сідничого нерва щура [2].

Ледь торкаються цього питання на моделі травми і негайного зшивання сідничого нерва щура L. De Medinaceli та співавторів (1982) [211], а також J.M. Shenaq та співавторів (1989) [197] на моделі висічення і негайної пластики односантиметрового дефекту сідничого нерва щура [2].

Спроби аналізу статистичної значущості відмінностей значень SFI між трьома часовими точками спостереження (*1, 3 і 5 міс*) після перетину чи перетину й негайного зшивання сідничого нерва щура виконували також і V.Y. Molotkovets та співавторів (2020) [87], щоправда результати цього аналізу не увійшли у цитовану публікацію і крім того, обмежена кількість часових точок не розкриває усіх особливостей динаміки відновного процесу [2].

У будь-якому випадку, у цьому експерименті автори для випадку перетину і негайного зшивання сідничого нерва виявили достовірну різницю між значеннями SFI наприкінці 3-го та 5-го місяця ($p=0.04$; *Wilcoxon Matched Pairs Test*), тоді як між значеннями наприкінці 1-го та 3-го місяців — не виявили ($p=0.35$; *Wilcoxon Matched Pairs Test*). Це спостереження узгоджується з даними інших авторів [198], котрі свідчать, що у випадку перетину сідничого нерва дорослого щура і негайної нейрорафії великий приріст значень SFI (незворотній до завершення спостереження у кожному із цих експериментів) має місце у віддаленому періоді травми, не раніше 4-го місяця спостереження [2].

5.5. Регенераційний ріст нервових волокон, реіннервація ними паретичних м'язів і пластичність центральних відділів нервової системи на тлі травми нерва

Регенераційний ріст нервових волокон через зону травми розпочинається уже з 4-ї доби після перетину і негайного зшивання сідничого нерва у дорослих щурів-самців породи Sprague Dawley і відбувається зі швидкістю 3.2 мм/день, що визначали для чутливих волокон шляхом дослідження механічної чутливості вздовж оголеного стовбура нерва ("*pinch test*") [2, 118]. Регенераційний ріст рухових волокон у частину сідничого нерва, дистальнішу ділянки зони розчавлення, у тварин аналогічної породи, статі і віку виявляли уже з 3-ї доби шляхом ідентифікації ділянки накопичення радіоактивної мітки [^3H]proline конусами росту, попередньо стереотаксично введеної у передній ріг відповідної ділянки спинного мозку. Швидкість росту рухових волокон за цими ж даними склав 3–4.4 мм/добу [2, 119]. Причому, хоча б у миші регенерація крупних волокон (*рухових і чутливих*) стартує пізніше і є загалом менш результативною, ніж регенерація дрібних, вегетативних і больових волокон [2, 120].

Знаючи відстань від ділянки травми до зони іннервації можна стверджувати, що проростання перших волокон до ділянки іннервації відповідних м'язів після травми і негайної нейрорафії сідничого нерва дорослого щура триватиме від 3-4-ї доби до кінця першого місяця [2].

Отже, для інтерпретації динаміки SFI протягом першого місяця після травми сідничого нерва слід враховувати динаміку регенераційного росту нервових волокон, спраутингову реіннервацію паретичних м'язів волокнами інтактного стегнового нерва, пластичність на різних рівнях рухової системи, можливість розвитку больового синдрому і компенсацію функції утримання маси тіла інтактною задньою кінцівкою, імуногенну де- і ремієлінізацію нервових волокон (оглянуто у: [1, 32]), разом з низькою достовірністю SFI протягом перших 3-х тижнів спостереження [2]. Приміром, реєстрований у деяких працях [211, 223, 224] пік значень SFI на 2 тижні спостереження може свідчити про тимчасову компенсацію як за рахунок м'язів паретичної кінцівки, іннервація яких у силу тих чи інших причин збереглася, так і за участю донавантаження інтактною кінцівкою [2]. Швидке зменшення SFI може бути пов'язане з вичерпанням цього механізму [2].

Натомість, протягом другого місяця, скоріш за все триває, активне встановлення функціонально значимих контактів між нервовими волокнами, які регенерують, і м'язами (див. [199]), що — слід припускати — відображається у змінах SFI. При цьому, мабуть, регенерація дрібних, вегетативних і больових волокон розпочинається швидше і має більший функціональний результат (стосовно відповідних функцій), ніж регенерація волокон великого калібру — рухових і чутливих [2, 120]. У ці терміни і у подальшому значну роль відіграють процеси пластичності як у центральних відділах рухової системи, так і у периферичних, у тому числі у м'язах і нервово-м'язових синапсах (оглянуто у: [1, 2, 32]). Крім того, мабуть, має значення динаміка процесу організації ділянки травми, так що щільнішання рубця теоретично може бути фактором демієлінізації, зменшення провідності потенціалів дії чи загибелі деяких нервових волокон [1, 2]. Можливо також, що до цього часу вичерпуються можливості

перенавантажених первинним компенсаторним перерозподілом мотонейронів, котрі зберегли або першими відновили зв'язки з м'язами паретичної кінцівки, і загибель цих мотонейронів призводить до зменшення SFI [1, 2].

Близький до лінійного характер збільшення SFI після перетину і негайного зшивання сідничого нерва ([87] — *протягом перших 5 місяців*, [95] — *протягом першого місяця*) чи для деяких порід щурів після моделювання розчавлення сідничого нерва ([223] — *протягом 2-3-го тижня*) можна було б найпростіше пояснити лінійним розширенням кількості рухових волокон, що реіннервують ушкоджені м'язи протягом зазначеного періоду часу, тобто, умовно клиноподібним фронтом росту цієї групи волокон за однакової швидкості але неоднакового моменту початку росту кожного окремого волокна [2]. Така ситуація нагадувала б один із механізмів онтогенетичного росту пучків нервових волокон, з лідерними і веденими серед них [2, 227, 228]. Однак, навряд чи SFI настільки чутливий до об'єму іннервації м'язів, що лінійне збільшення цього об'єму дає лінійне ж збільшення SFI. Крім того, цей процес відбувається паралельно з усіма іншими, згадуваними вище, отже з'ясувати роль кожного з них у динаміці SFI на даний час неможливо [2].

Зважаючи на усе, викладене у цьому підрозділі, двофазна динаміка SFI у групі **Sect**, на наш погляд, свідчить про виснаження компенсаторних механізмів, які забезпечували слабе відновлення функції паретичної кінцівки протягом перших 4-х місяців після перетину сідничого нерва, або — *якщо таке відновлення обумовлювалося регенераційним ростом поодиноких нервових волокон через зону травми кінцівки* — про погіршення тканинного оточення відновлених волокон, наприклад, внаслідок організації травмованої ділянки [2].

Виявлена для значень амплітуди і латентного періоду М-відповіді груп **Sect** і **Raph**¹⁰¹ негативна середньої сили кореляція узгоджується з припущенням, що великоамплітудне електричне збудження м'яза забезпечується нервовими волокнами крупного калібру, з великою швидкістю проведення імпульсів. Однак, спекулятивний характер такої інтерпретації демонструється тим фактом, що між

¹⁰¹ Йдеться про когорти, створені із усіх тварин кожної групи, яким здійснювали ЕНМГ-дослідження.

індивідуальними значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді усіх досліджених ЕНМГ-методом тварин групи **Sham** було виявлено додатну середньої сили кореляцію. У групах **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA** статистичний зв'язок між обома ЕНМГ-показниками взагалі відсутній.

Крім того, через 24 тиж після втручання значення амплітуди і латентного періоду М-відповіді групи **Raph** сягають значень групи **Sham**, що свідчить про істотне відновлення спектру і кількості нервових волокон травмованого нерва у випадку виконання нейрорафії. Однак, на цьому ж терміні значення SFI у групах **Raph** і **Sham** істотно відрізняються. Таке протиріччя між обома типами даних свідчить про методологічну недосконалість обох засобів вивчення функції травмованого нервово-м'язового комплексу.

Слабка додатна кореляція між індивідуальними значеннями SFI в групі **Sham** та тривалістю спостереження. Також, виявлено суттєву різницю значень амплітуди М-відповіді вибірок групи **Sham** через 12 та 24 тиж після втручання, істотну різницю значень латентного періоду М-відповіді у цій групі через 4 та 12 тиж після втручання, а також суттєву різницю значень щільності нервових волокон у дистальному фрагменті нерва у вибірках групи **Sham** через 12 і 24 тиж. Це все вказує на недосконалість методології оцінки функції паретичної кінцівки за допомогою SFI або ж свідчить про наявність доволі істотної травми сідничого нерва у псевдо-оперованих тварин.

Оскільки станом на 12-й тиждень після моделювання ТПН для груп **Raph** і **Sham** істотна різниця значень обох електронейроміографічних показників присутня, а до кінця 24-го тижня зникає — 12-тижневий період спостереження недостатній для повної оцінки регенераційного процесу на моделі перетину сідничого нерва дорослого щура. Цей висновок підтверджується наявністю істотних змін значень SFI у групах **Raph** і **Sect** після 12-го тижня спостереження: у групі **Raph** — виявляли збільшення значень, у групі **Sect** — зменшення.

5.6. Обмеження електронейроміографічного методу при його використанні у дрібних експериментальних тварин

Крім описаних вище обмежень методу визначення функції паретичної кінцівки шляхом розрахунку SFI [2], є недоліки і в електронейроміографічного методу. По-перше, виявлення найкращої точки реєстрації М-відповіді (рухової точки) у межах невеликого триголового м'яза литки щура й тим більше на тлі його паретичної атрофії неможливе. По-друге, в умовах експерименту на невеликих ссавцях міжіндивідуальні варіації показника латентності М-відповіді можуть бути пов'язані не лише з мінливістю волоконного складу травмованого нерва, а й з відмінностями довжини траєкторії проходження викликаного електричного збудження від стимуляційного до реєстраційного електрода, зумовленими як різними розмірами тварин, так і нетотожністю розташування точки введення реєстраційного електрода. Більш того, точне визначення довжини цієї траєкторії неможливе через її складну геометрію. За таких умов, навіть неймовірна для дослідів на щурах похибка у визначенні довжини траєкторії поширення імпульсу 5 мм при найбільшій швидкості його проведення ~ 110 м/с (див. [229]) призводитиме до відмінності за величиною латентного періоду на ~ 0.05 мс, а при найбільшій швидкості ~ 50 м/с — на 0.1 мс, що співствно з SD у вибірці Sham (~ 0.1 мс), та значно менше, ніж SD у вибірках Sect і Raph (~ 3.1 і ~ 1.7 мс, відповідно). З огляду на це, інтерпретувати величину латентного періоду М-відповіді необхідно з обережністю, а вимірювання швидкості проведення викликаного електричного збудження в таких експериментальних умовах слід вважати недоцільним. У цьому контексті цікаво відмітити, що, наприклад, Т.І. Петрів та співавт. (2023) [230], пояснюють недостовірність швидкості проведення збудження в дрібних експериментальних тварин невеликою відстанню між стимуляційним і реєстраційним електродами. Ці автори, імовірно, для зменшення варіативності міжіндивідуальних значень, аналізували не абсолютні величини амплітуди та латентного періоду М-відповіді паретичної кінцівки, а їхні відповідники,

нормовані щодо аналогічних величин контралатеральної кінцівки [230]. А втім, у деяких працях можна знайти розрахунок швидкості проведення збудження сідничим нервом із використанням середнього значення довжини його траєкторії [40, 207].

Таким чином, очевидно, що майбутнє — за технікою прижиттєвого моніторингу спонтанної електричної активності паретичного м'яза [231–233] і прижиттєвої стимуляційної нейроміографії [232–234], розробка яких ускладнена через велику кількість технічних проблем [235].

5.7. Результати трансплантації МСК при ТПН на тлі даних інших авторів

Через 24 тиж після основного втручання між значеннями SFI і амплітуди М-відповіді груп **Sham**, **Raph** і **Sect** зберігалася істотна різниця, що свідчить про успішність, але неповноту регенерації сідничого нерва щура на тлі його шовного з'єднання. Натомість, інтратекальна ж ксенотрансплантація MSC-UA, але не DrSC, суттєво покращувала кінцевий функціональний результат відновного процесу за таких умов за результатами визначення SFI, амплітуди і латентного періоду М-відповіді.

Значення і динаміка SFI на тлі трансплантації двох видів мультипотентних стромальних клітин (*групи MSC-UA і DrSC*) виявилися схожими, збільшуючись у масштабі усього періоду спостереження від –64.4 (–72.3; –57.8) бала через 4 тиж після моделювання ТПН до –42.5 (–52.2; –34.7) бала через 24 тиж (*група DrSC*) і від –60.4 (–68.1; –48.7) бала через 4 тиж після моделювання ТПН до –32.7 (–42.6; –26.4) бала через 24 тиж (*група MSC-UA*). Однак, лише результат групи **MSC-UA** наприкінці 12-го і 24-го тижнів експерименту достовірно переважав результат групи **Raph**. Цей результат доповнюється виявленням істотно більшого значення амплітуди М-відповіді через 24 тиж після основного втручання у групі **MSC-UA** у порівнянні з групами **Raph**, **Phys** і **DrSC**, а також статистичним зрівнянням

значень латентного періоду М-відповіді у групі **MSC-UA** зі значенням у вибірках груп **Raph** і **Sham**.

Літературні дані щодо ефекту інтратекального введення МСК на перебіг ТПН на даний час поодинокі [47] і, за виключенням результатів Schäfer et al (2014) [187], демонструють позитивний вплив цієї процедури, виконаної на поперековому рівні, на перебіг больового синдрому при компресійній ТПН (оглянуто [177]). Такі ефекти МСК пов'язують з різноманітними механізмами [47], зокрема, зі зменшенням продукції активних форм кисню (reactive oxygen species) у речовині заднього рогу спинного мозку [179], зі зменшенням експресії клітинами мікроглії спинного мозку пуринергічних рецепторів P2X4 [187], з опосередкованим TGF- β 1 (transforming growth factor β 1) впливом на ноцицептивні нейрони чутливих вузлів спинномозкових нервів [178], з продукуванням інших факторів росту, хемокінів та цитокінів, з впливами на різні ланки імунної системи тощо [177–185]. Серед цих механізмів, одні з найважливіших — впливи МСК на резидентні мікрогліальні клітини спинного мозку [47, 185], оскільки ці клітини є ключовими учасниками ушкоджувальних і прорегенераційних реакцій у відповідних сегментах спинного мозку на тлі ТПН [36, 47].

Ймовірно, перелік можливих механізмів позитивного впливу МСК на перебіг ТПН ширший, оскільки на тлі інших захворювань нервової системи ефекти цих клітин пов'язують із їхнім патотропним хомінгом, нейрогенним трансдиференціюванням і спонтанним злиттям з клітинами реципієнта, а також і з мікровезикулярним чи контактним впливом на клітини реципієнта [1, 47, 55, 56, 177]. Схоже, що аналогічним спектром механізмів позитивного впливу володіють і СКНГ [47, 236–238].

У цьому сенсі важливо, що ряд авторів описують міграцію МСК, трансплантованих інтратекально на поперековому рівні на тлі нейропатичного больового синдрому, до поверхні або й у саму речовину спинного мозку [47, 177]. Зокрема, G. Chen та співавтори (2015) [178] спостерігали міграцію і позбавлене нейральної диференціації тривале переживання МСК чи їх нащадків у речовині гомонічних чутливих вузлів спинномозкових нервів, L. Liu та співавтори (2017)

[180] описують приповерхнєве розташування трансплантованих МСК на рівні їх введення, а G. Chen та співавтори (2015) [178], G. Fischer та співавтори (2017) [181] і J. Li та співавтори (2017) [180] відмічають проникнення МСК чи їх нащадків у речовину спинного мозку на рівні, гомонімному рівню ТПН. Тим не менш, Y. Teng та співавтори (2019) [185] за схожих експериментальних умов й за схожої ефективності поперекової інтратекальної трансплантації МСК не спостерігали проникнення МСК у речовину спинного мозку.

Слід зауважити, що серед DrSC ми виявляли клітини з експресією маркерів стовбурових клітин нервового гребня. Вплив трансплантації стовбурових клітин цього виду на перебіг ТПН вивчається не менш активно, ніж вплив МСК [27, 47], причому, відомо, що вони можуть бути отримані зі шкіри разом із МСК [47, 239] і питання розрізнення цих двох клітинних фенотипів часто залишається складним [240]. Тим не менш, у нашому дослідженні вони не виявили істотного впливу на перебіг ТПН.

Завдяки співставленню імуногістохімічної картини експресії людського ядерцевого антигену, виявлюваного первинними антитілами Nucleoli, із картиною забарвлення ядерного ДНК-тропного флуорисцентного барвника Hoechst нам вдалося виявити значну кількість нащадків трансплантованих MSC-UA у корі мозочка, у кірковій ділянці первинної рухової іннервації травмованої кінцівки і у гранулярному шарі зубчастої звивини обох півкуль. На етапі виконаної нами якісної оцінки ми спостерігали набагато менше нащадків трансплантованих DrSC і у меншій переліку локацій. Преферентне розташування нащадків трансплантованих клітин у ділянці первинної рухової кори і кори мозочка можна пояснити їхньою близькістю до ділянки трансплантації (великої потиличної цистерни) і безпосередньою близькістю кори до підпавутинного простору, у який трансплантували клітини. Добра інтеграція нащадків трансплантованих клітин у щільний нейронний шар зубчастої звивини мабуть пов'язано з наявністю у цій ділянці значної кількості факторів, необхідних для виживання стовбурових клітин, адже ця ділянка відома як діюча протягом усього життя щура нейрогенна ніша [241]. Можливо, аналогічна обставина характерна і для кори мозочка щура,

для якого характерний тривалий постнатальний нейроногенез [241]. Єдиним раціональним поясненням інтенсивнішої інтеграції нащадків трансплантованих МСК-UA у речовину лівої, а не правої рухової кори, тобто, на боці ураження, є значніша, ніж у людини частка прямих, неперехресних низхідних проєкцій на мотонейронний апарат спинного мозку щура [241] і пов'язаний із цим процес активної перебудови саме лівої рухової кори на тлі перетину лівого сідничого нерва.

Загалом, можна стверджувати, що трансплантовані МСК-UA інтенсивніше інтегруються у тканину реципієнтного мозку, ніж DrSC, а механізм виживання цих клітин після трансплантації, попри їхню ксеногенну природу, може включати пригнічувальний вплив МСК на локальні імунні реакції (див. п. 1.6). Тим не менш, на даний час нам не вдалося з'ясувати фенотип нащадків МСК-UA у перелічених вище ділянках мозку типовим нейрональним (β III-tubulin) і астроцитарним (GFAP) маркерами.

Зважаючи на все це, а також беручи до уваги тривалий характер регенераційного процесу при ТПН [61] і ряд обмежень методу оцінки функції сідничого нерва щура за допомогою SFI [2], можна констатувати, що з'ясування механізмів виявленого нами позитивного впливу інтратекальної трансплантації МСК на перебіг ТПН потребує подальших ретельних досліджень з використанням наявного фіксованого матеріалу.

Висновки до розділу 5

1. У період після 12 тиж від моменту перетину сідничого нерва щура відбуваються істотні зміни функції і анатомії стопи паретичної кінцівки, що вимагає використання довших термінів спостереження для вивчення регенераційного процесу на цій моделі травми.
2. Класичні методи оцінки функції травмованого сідничого нерва щура — SFI, ЕНМГ-показники і щільність нервових волокон у травмованому нерві — мають обмежену інформативність і точність, а статистичні зв'язки між ними можна виявити лише при достатньому числі спостережень з широким спектром варіативності їхніх значень.
3. Відтермінована інтратекальна ксенотрансплантація мезенхімальних стовбурових клітин стінки пуповинної артерії людини, але не стромальних стовбурових клітин шкіри дорослої людини, істотно покращує результати відновлення сідничого нерва щура після його перетину і негайної шовної реконструкції, найімовірніше, за рахунок інтеграції і тривалої персистенції у речовині головного і спинного мозку.
4. Нащадки обох видів трансплантованих клітин, найімовірніше, не володіють нейрональним чи астроцитарним фенотипом, причому нащадки MSC-UA, на відміну від нащадків DrSC, через 22 тиж спостереження представлені чисельною популяцією у корі мозочка, у кірковій ділянці рухової іннервації травмованої кінцівки і у гранулярному шарі зубчастої звивини обох півкуль.

ВИСНОВКИ

В роботі розроблено спосіб відновного нейрохірургічного лікування травми периферичного нерва з використанням класичної нейрорафії, доповненої відтермінованою інтратекальною трансплантацією МСК.

1. Інтратекальне болюсне введення розчинів чи суспензій, здійснене через 2 тижні після виконання травми сідничого нерва дорослого щура, є надійною експериментальною системою для оцінки ефективності засобів комплексного впливу на центральні відділи нервової системи при травмі периферичного нерва.
2. У період після 12 тиж від моменту перетину сідничого нерва щура відбуваються істотні зміни функції і анатомії стопи паретичної кінцівки, що вимагає використання довших термінів спостереження для вивчення регенераційного процесу на цій моделі травми.
3. Наявність впродовж тривалого спостереження істотних змін функціонального індексу сідничого нерва, електронеуроміографічних показників і щільності нервових волокон у травмованому нерві у групі несправжньо-оперованих тварин у порівнянні з іншими експериментальними групами свідчить про обмежену інформативність класичних засобів дослідження функції ушкодженого нервово-м'язового комплексу.
4. Між значеннями функціонального індексу сідничого нерва, електронеуроміографічними показниками і щільністю нервових волокон у травмованому нерві існує статистичний зв'язок, виявний лише при достатньому числі спостережень з широким спектром варіативності значень показників.
5. Відтермінована інтратекальна ксенотрансплантація мезенхімальних стовбурових клітин стінки пуповинної артерії людини, але не стромальних стовбурових клітин шкіри дорослої людини, істотно покращує результат відновного процесу на тлі перетину і негайної шовної реконструкції сідничого нерва щура, вдвічі збільшуючи функціональний індекс протягом 22 тижнів до – 33 балів у порівнянні з аналогічним показником після шовної реконструкції на рівні –48 балів.

6. Нащадки обох видів трансплантованих клітин, найімовірніше, не володіють нейрональним чи астроцитарним фенотипом, причому нащадки MSC-UA, на відміну від нащадків DrSC, через 22 тиж спостереження представлені чисельною популяцією у корі мозочка, у кірковій ділянці рухової іннервації травмованої кінцівки і у гранулярному шарі зубчастої звивини обох півкуль.
7. На основі комплексного експериментального аналізу запропоновано новий метод відновного нейрохірургічного лікування травми периферичного нерва з використанням шовної реконструкції та інтратекальної трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Melikov ZK, Medvediev VV (2023) Peripheral nerve injury: molecular pathophysiology and prospects for restorative treatment by means of cell transplantation: a literature review. Ukrainian Neurosurgical Journal 29(4), 3–12. <https://doi.org/10.25305/unj.288785>.
2. Melikov ZK, Medvediev VV. The rat's sciatic nerve functional index dynamics after its transection and recovery by means of epineural neurorrhaphy. Ukr Neurosurg J. 2024 Dec. 30; 30(4):30-42. Available from: <https://theunj.org/article/view/310430>.
3. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. Clin Neurophysiol. 2008 Sep;119(9):1951-65. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.018.
4. Houdek MT, Shin AY (2015). Management and complications of traumatic peripheral nerve injuries. Hand clinics, 31(2), 151–163. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2015.01.007>.
5. Bhandari PS. Management of peripheral nerve injury. J Clin Orthop Trauma. 2019 Sep-Oct;10(5):862-866. doi: 10.1016/j.jcot.2019.08.003.
6. Barnes SL, Miller TA, Simon NG. Traumatic peripheral nerve injuries: diagnosis and management. Curr Opin Neurol. 2022 Dec 1;35(6):718-727. doi: 10.1097/WCO.0000000000001116.
7. Bateman EA, Pripotnev S, Larocerie-Salgado J, Ross DC, Miller TA (2024) Assessment, management, and rehabilitation of traumatic peripheral nerve injuries for non-surgeons. Muscle & nerve 10.1002/mus.28185. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/mus.28185>.
8. Tapp M, Wenzinger E, Tarabishy S, Ricci J, Herrera FA. The Epidemiology of Upper Extremity Nerve Injuries and Associated Cost in the US Emergency Departments. Ann Plast Surg. 2019 Dec;83(6):676-680. doi: 10.1097/SAP.0000000000002083.

9. Kim SJ, Kwon YM, Ahn SM, Lee JH, Lee CH. Epidemiology of upper extremity peripheral nerve injury in South Korea, 2008 to 2018. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 2;101(48):e31655. doi: 10.1097/MD.00000000000031655.
10. Murphy RNA, de Schoulepnikoff C, Chen JHC, Columb MO, Bedford J, Wong JK, Reid AJ. The incidence and management of peripheral nerve injury in England (2005-2020). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023 May;80:75-85. doi: 10.1016/j.bjps.2023.02.017.
11. Zaidman M, Novak CB, Midha R, Dengler J (2024) Epidemiology of peripheral nerve and brachial plexus injuries in a trauma population. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 67(3), E261–E268. <https://doi.org/10.1503/cjs.002424>.
12. Tsymbaliuk V, Luzan B, Tsymbaliuk I. Diagnostics and Treatment of Traumatic Injuries of Peripheral Nerves in Combat Conditions. *TRAUMA*. 2015 Jul. 7;16(3):13-8. doi: 10.22141/1608-1706.3.16.2015.80206.
13. Strafun S, Kurinnyi I, Borzykh N, Tsymbaliuk Y, Shypunov V. Tactics of Surgical Treatment of Wounded with Gunshot Injuries of the Upper Limb in Modern Conditions. *TERRA ORTHOPAEDICA*. 2021 Oct. 12;(2(109):10-7. doi: 10.37647/0132-2486-2021-109-2-10-17 [Страфун С, Курінний І, Борзих Н, Цимбалюк Я, Шипунов В. Тактика хірургічного лікування поранених із вогнепальними травмами верхньої кінцівки в сучасних умовах. *TERRA ORTHOPAEDICA*. 12, Жовтень 2021;(2(109):10-7. doi: 10.37647/0132-2486-2021-109-2-10-17]
14. Omid, R., Stone, M. A., Zalavras, C. G., & Marecek, G. S. (2019). Gunshot Wounds to the Upper Extremity. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 27(7), e301–e310. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00676>.
15. Aman M, Zimmermann KS, Thielen M, Thomas B, Daeschler S, Boecker AH, Stolle A, Bigdeli AK, Kneser U, Harhaus L. An Epidemiological and Etiological Analysis of 5026 Peripheral Nerve Lesions from a European Level I Trauma Center. *J Pers Med*. 2022 Oct 8;12(10):1673. doi: 10.3390/jpm12101673. PMID: 36294812; PMCID: PMC9605203.

16. Baker HP, Straszewski AJ, Dahm JS, Dickherber JL, Krishnan P, Dillman DB, Strelzow JA. Gunshot-related lower extremity nerve injuries. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2023 May;33(4):851-856. doi: 10.1007/s00590-022-03220-3. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35129680.
17. Dugom PM, Jester MP, Archie WH, Huynh DM, Scarcella JF, Guo Y. Outcomes in Ballistic Injuries to the Hand: Fractures and Nerve/Tendon Damage as Predictors of Poor Outcomes. *Hand (N Y)*. 2024 May;19(3):382-386. doi: 10.1177/15589447221092111. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35695485; PMCID: PMC11067834.
18. Muss TE, Hu S, Bauder AR, Lin IC (2024) The Epidemiology, Management, and Outcomes of Civilian Gunshot Wounds to the Upper Extremity at an Urban Trauma Center. *Plastic and reconstructive surgery. Global open* 12(4), e5753. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000005753>.
19. Tsymbaliuk VI, Strafun SS, Tretyak IB, Tsymbaliuk IV, Gatskiy AA, Tsymbaliuk YV, Tatarchuk MM (2021). Surgical treatment of peripheral nerves combat wounds of the extremities. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 74(3 cz 2), 619–624. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33843623/>.
20. Karsy M, Watkins R, Jensen MR, Guan J, Brock AA, Mahan MA. Trends and Cost Analysis of Upper Extremity Nerve Injury Using the National (Nationwide) Inpatient Sample. *World Neurosurg*. 2019 Mar;123:e488-e500. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.192.
21. Bergmeister KD, Große-Hartlage L, Daeschler SC, Rhodius P, Böcker A, Beyersdorff M, Kern AO, Kneser U, Harhaus L (2020) Acute and long-term costs of 268 peripheral nerve injuries in the upper extremity. *PloS one* 15(4), e0229530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229530>.
22. Tan RES, Jeyaratnam S, Lim AYT. Updates in peripheral nerve surgery of the upper extremity: diagnosis and treatment options. *Ann Transl Med*. 2023 Oct 25;11(11):391. doi: 10.21037/atm-23-1500.

23. Foster CH, Karsy M, Jensen MR, Guan J, Eli I, Mahan MA. Trends and Cost-Analysis of Lower Extremity Nerve Injury Using the National Inpatient Sample. *Neurosurgery*. 2019 Aug 1;85(2):250-256. doi: 10.1093/neuros/nyy265.
24. Khalifeh JM, Dibble CF, Dy CJ, Ray WZ. Cost-Effectiveness Analysis of Combined Dual Motor Nerve Transfers versus Alternative Surgical and Nonsurgical Management Strategies to Restore Shoulder Function Following Upper Brachial Plexus Injury. *Neurosurgery*. 2019 Feb 1;84(2):362-377. doi: 10.1093/neuros/nyy015.
25. Raizman NM, Endress RD, Styron JF, Emont SL, Cao Z, Park LI, Greenberg JA (2023) Procedure Costs of Peripheral Nerve Graft Reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. Global open 11(4), e4908. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000004908>.
26. Narayan SK, Arumugam M, Chittoria R. Outcome of human peripheral nerve repair interventions using conduits: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2019 Jan 15;396:18-24. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.012.
27. Lopes B, Sousa P, Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, Mendonça C, Atayde LM, Luís AL, Varejão ASP, Maurício AC. Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 14;23(2):918. doi: 10.3390/ijms23020918.
28. Frostadottir D, Chemnitz A, Johansson Ot LJ, Holst J, Dahlin LB. Evaluation of Processed Nerve Allograft in Peripheral Nerve Surgery: A Systematic Review and Critical Appraisal. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Jun 27;11(6):e5088. doi: 10.1097/GOX.0000000000005088.
29. Harley-Troxell ME, Steiner R, Advincula RC, Anderson DE, Dhar M (2023) Interactions of Cells and Biomaterials for Nerve Tissue Engineering: Polymers and Fabrication. *Polymers* 15(18), 3685. <https://doi.org/10.3390/polym15183685>.
30. Pereira CT, Hill EE, Stasyuk A, Parikh N, Dhillon J, Wang A, Li A. Molecular Basis of Surgical Coaptation Techniques in Peripheral Nerve Injuries. *J Clin Med*. 2023 Feb 16;12(4):1555. doi: 10.3390/jcm12041555.
31. Thamm OC, Eschborn J, Schäfer RC, Schmidt J. Advances in Modern Microsurgery. *J Clin Med*. 2024 Sep 6;13(17):5284. doi: 10.3390/jcm13175284.

32. Tsymbaliuk VI, Medvediev VV, Ivanchov PV, Molotkovets VY, Chaikovsky YB, Korsak AV. Electrical welding technology in restoring the integrity of the injured peripheral nerve: review of literature and own experimental research. *Ukr Neurosurg J*. 2020 Jun. 18; 26(2):24-33. Available from: <https://theunj.org/article/view/199507> [Цимбальюк ВІ, Медведєв ВВ, Іванчов ПВ, Молотковець ВЮ, Чайковський ЮБ, Корсак АВ. Електрозварна технологія у відновленні цілісності травмованого периферичного нерва: огляд літератури і власних експериментальних даних. *Ukr Neurosurg J*. 18, Червень 2020; 26(2):24-33. <https://theunj.org/article/view/199507>]
33. Gordon T. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 17;21(22):8652. doi: 10.3390/ijms21228652.
34. Terenghi G, Hart A, Wiberg M. The nerve injury and the dying neurons: diagnosis and prevention. *J Hand Surg Eur Vol*. 2011 Nov;36(9):730-4. doi: 10.1177/1753193411422202.
35. Liu Y, Wang H. Peripheral nerve injury induced changes in the spinal cord and strategies to counteract/enhance the changes to promote nerve regeneration. *Neural Regen Res*. 2020 Feb;15(2):189-198. doi: 10.4103/1673-5374.265540. PMID: 31552884; PMCID: PMC6905333.
36. Pottorf TS, Rotterman TM, McCallum WM, Haley-Johnson ZA, Alvarez FJ. The Role of Microglia in Neuroinflammation of the Spinal Cord after Peripheral Nerve Injury. *Cells*. 2022 Jun 30;11(13):2083. doi: 10.3390/cells11132083. PMID: 35805167; PMCID: PMC9265514.
37. Li C, Liu SY, Pi W, Zhang PX. Cortical plasticity and nerve regeneration after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2021 Aug;16(8):1518-1523. doi: 10.4103/1673-5374.303008. PMID: 33433465; PMCID: PMC8323687.
38. Shen J. Plasticity of the Central Nervous System Involving Peripheral Nerve Transfer. *Neural Plast*. 2022 Mar 18;2022:5345269. doi: 10.1155/2022/5345269. PMID: 35342394; PMCID: PMC8956439.
39. Xiang YT, Wu JJ, Ma J, Xing XX, Zhang JP, Hua XY, Zheng MX, Xu JG. Peripheral nerve transfers for dysfunctions in central nervous system injuries: a

systematic review. *Int J Surg.* 2024 Jun 1;110(6):3814-3826. doi: 10.1097/JS9.0000000000001267.

40. Goncharuk OO, Savosko SI, Petriv TI, Medvediev VV, Tsymbaliuk VI. Morphometric Study of Rat Sciatic Nerve Recovery after Three Nerve Repair Techniques: Epineural Suture, Polyethylene Glycol Hydrogel and Fibrin Sealant. *International Journal of Morphology.* 2021 June;39(3):677-82. doi: 10.4067/S0717-95022021000300677.

41. Goncharuk O, Savosko S, Tykhomyrov A, Guzyk M, Medvediev V, Tsymbaliuk V, Chaikovsky Y. Matrix Metalloproteinase-9 is Involved in the Fibrotic Process in Denervated Muscles after Sciatic Nerve Trauma and Recovery. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2023 Mar;84(2):116-122. doi: 10.1055/s-0041-1731750.

42. Lysak A, Farnebo S, Geuna S, Dahlin LB (2024) Muscle preservation in proximal nerve injuries: a current update. *The Journal of hand surgery, European volume* 49(6), 773–782. <https://doi.org/10.1177/17531934231216646>.

43. Supra R, Agrawal DK. Peripheral Nerve Regeneration: Opportunities and Challenges. *J Spine Res Surg.* 2023;5(1):10-18. doi: 10.26502/fjsrs0052.

44. Stocco E, Barbon S, Emmi A, Tiengo C, Macchi V, De Caro R, Porzionato A. Bridging Gaps in Peripheral Nerves: From Current Strategies to Future Perspectives in Conduit Design. *Int J Mol Sci.* 2023 May 24;24(11):9170. doi: 10.3390/ijms24119170

45. Петрів ТІ, Цимбалюк ЮВ, Потапов ОО, Квасніцький МВ, Гончарук ОО, Татарчук ММ. Клітинні технології у відновленні периферичних нервів. *East. Ukr. Med. J.* 2020; 8(2): 210-29. doi: 10.21272/eumj.2020;8(2):210-2.

46. Lischer M, di Summa PG, Petrou IG, Schaefer DJ, Guzman R, Kalbermatten DF, Madduri S. Mesenchymal Stem Cells in Nerve Tissue Engineering: Bridging Nerve Gap Injuries in Large Animals. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 25;24(9):7800. doi: 10.3390/ijms24097800.

47. Melikov ZK, Rybachuk OA, Medvediev VV. Effect of Stromal Stem Cells' Intrathecal Transplantation on the Course of Experimental Peripheral Nerve Injury. *Cytol. Genet.* 2025 Feb. 16; 59(1), 36-46. <https://doi.org/10.3103/S0095452725010098>.

48. Tashiro S, Nakamura M, Okano H. Regenerative Rehabilitation and Stem Cell Therapy Targeting Chronic Spinal Cord Injury: A Review of Preclinical Studies. *Cells*. 2022 Feb 16;11(4):685. doi: 10.3390/cells11040685. PMID: 35203335; PMCID: PMC8870591.
49. Tashiro S, Shibata S, Nagoshi N, Zhang L, Yamada S, Tsuji T, Nakamura M, Okano H. Do Pharmacological Treatments Act in Collaboration with Rehabilitation in Spinal Cord Injury Treatment? A Review of Preclinical Studies. *Cells*. 2024 Feb 27;13(5):412. doi: 10.3390/cells13050412. PMID: 38474376; PMCID: PMC10931131.
50. Mureed M, Fatima A, Sattar T, Aiman Batool S, Zahid A, Usman Khan H, Fatima A, Shahid H, Nasir S, Yizdin M, Tehmahb E, Tebyaniyan H. The Complementary Roles of Neurological and Musculoskeletal Physical Therapy and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jun 27;60(7):1062. doi: 10.3390/medicina60071062. PMID: 39064491; PMCID: PMC11278673.
51. Doherty C, Lodyga M, Correa J, Di Ciano-Oliveira C, Plant PJ, Bain JR, Batt J. Utilization of the Rat Tibial Nerve Transection Model to Evaluate Cellular and Molecular Mechanisms Underpinning Denervation-Mediated Muscle Injury. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 3;25(3):1847. doi: 10.3390/ijms25031847. PMID: 38339124; PMCID: PMC10855399.
52. Mehrotra R, Cukor D, McCurry SM, Rue T, Roumelioti ME, Heagerty PJ, Unruh M. Effectiveness of Existing Insomnia Therapies for Patients Undergoing Hemodialysis : A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2024 Feb;177(2):177-188. doi: 10.7326/M23-1794. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38224591.
53. Kong Y, Kuss M, Shi Y, Fang F, Xue W, Shi W, Liu Y, Zhang C, Zhong P, Duan B. Exercise facilitates regeneration after severe nerve transection and further modulates neural plasticity. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Nov 12;26:100556. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100556. PMID: 36405423; PMCID: PMC9673108.
54. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med*. 2019 Dec 2;4:22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6. PMID: 31815001; PMCID: PMC6889290.

55. Han Y, Yang J, Fang J, Zhou Y, Candi E, Wang J, Hua D, Shao C, Shi Y (2022) The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. *Signal transduction and targeted therapy* 7(1), 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00932-0>.
56. Kou M, Huang L, Yang J, Chiang Z, Chen S, Liu J, Guo L, Zhang X, Zhou X, Xu X, Yan X, Wang Y, Zhang J, Xu A, Tse HF, Lian Q. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for immunomodulation and regeneration: a next generation therapeutic tool? *Cell Death Dis.* 2022 Jul 4;13(7):580. doi: 10.1038/s41419-022-05034-x. PMID: 35787632; PMCID: PMC9252569.
57. Цимбалюк ВІ, Петрів ТІ, Медведєв ВВ, Цимбалюк ЮВ, Кліменко ПП, Васильєв РГ, Татарчук ММ. Ранні результати відновлення морфологічної структури сідничного нерва з використанням засобів тканинної інженерії після його повного перетину в експерименті. *Травма.* 2018;19(2):5-12. doi: 10.22141/1608-1706.2.19.2018.130645.
58. Khaled MM, Ibrahim AM, Abdelgalil AI, El-Saied MA, El-Bably SH. Regenerative Strategies in Treatment of Peripheral Nerve Injuries in Different Animal Models. *Tissue Eng Regen Med.* 2023 Oct;20(6):839-877. doi: 10.1007/s13770-023-00559-4.
59. Aisaiti A, Aierxiding S, Shoukeer K, Muheremu A. Mesenchymal stem cells for peripheral nerve injury and regeneration: a bibliometric and visualization study. *Front Neurol.* 2024 Aug 5;15:1420402. doi: 10.3389/fneur.2024.1420402.
60. Vela FJ, Martínez-Chacón G, Ballestín A, Campos JL, Sánchez-Margallo FM, Abellán E. Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural Regen Res.* 2020 Mar;15(3):491-502. doi: 10.4103/1673-5374.266068. PMID: 31571661; PMCID: PMC6921335.
61. DeLeonibus A, Rezaei M, Fahradyan V, Silver J, Rampazzo A, Bassiri Gharb B. A meta-analysis of functional outcomes in rat sciatic nerve injury models. *Microsurgery.* 2021 Mar;41(3):286-295. doi: 10.1002/micr.30713. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33511636.

62. Нейрохірургія : підручник / [В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв, М. О. Марущенко та ін.] ; за ред. акад. В. І. Цимбалюка. 2-ге вид. допов., переробл. Вінниця : Нова Книга, 2020. 360 с.
63. Kouyoumdjian JA. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve*. 2006 Dec;34(6):785-8. doi: 10.1002/mus.20624. PMID: 16881066.
64. Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008 May;87(5):381-5. doi: 10.1097/PHM.0b013e31815e6370. PMID: 18334923.
65. Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, Jaffurs D, Wirth GA, Paydar K, Evans GR. Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *J Reconstr Microsurg*. 2009 Jul;25(6):339-44. doi: 10.1055/s- 0029-1215529. PMID: 19301234.
66. Antoniadis G, Kretschmer T, Pedro MT, König RW, Heinen CP, Richter HP. Iatrogenic nerve injuries: prevalence, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Apr 18;111(16):273- 9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0273. PMID: 24791754; PMCID: PMC4010861.
67. Castillo-Galván ML, Martínez-Ruiz FM, de la Garza-Castro O, Elizondo-Omaña RE, Guzmán-López S. [Study of peripheral nerve injury in trauma patients]. *Gac Med Mex*. 2014 NovDec;150(6):527-32. Spanish. PMID: 25375283.
68. Missios S, Bekelis K, Spinner RJ. Traumatic peripheral nerve injuries in children: epidemiology and socioeconomics. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Dec;14(6):688-94. doi: 10.3171/2014.8.PEDS14112. PMID: 25303155.
69. Bekelis K, Missios S, Spinner RJ. Falls and peripheral nerve injuries: an age-dependent relationship. *J Neurosurg*. 2015 Nov;123(5):1223-9. doi: 10.3171/2014.11.JNS142111. PMID: 25978715.
70. Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A. Advances in peripheral nervous system regenerative therapeutic strategies: A biomaterials approach. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Aug 1;65:425-32. doi: 10.1016/j.msec.2016.04.048. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27157770.

71. Jiang L, Jones S, Jia X. Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 5;18(1). pii: E94. doi: 10.3390/ijms18010094. PMID: 28067783; PMCID: PMC5297728.
72. Цимбалюк ВІ, Чеботарьова ЛЛ, Дубина ПІ. Електрофізіологічна діагностика закритого травматичного ураження плечового сплетення, поєднаного з черепно-мозковою травмою. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2004;(4):65-8. <https://theunj.org/article/view/145018>.
73. Rosberg HE, Carlsson KS, Höjgård S, Lindgren B, Lundborg G, Dahlin LB. Injury to the human median and ulnar nerves in the forearm--analysis of costs for treatment and rehabilitation of 69 patients in southern Sweden. *J Hand Surg Br*. 2005 Feb;30(1):35-9. doi: 10.1016/j.jhsb.2004.09.003. PMID: 15620489.
74. Immerman I, Price AE, Alfonso I, Grossman JA. Lower extremity nerve trauma. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2014;72(1):43-52. Review. PMID: 25150326.
75. Wali AR, Park CC, Brown JM, Mandeville R. Analyzing costeffectiveness of ulnar and median nerve transfers to regain forearm flexion. *Neurosurg Focus*. 2017 Mar;42(3):E11. doi: 10.3171/2016.12.FOCUS16469. PMID: 28245686.
76. Hicks CW, Wang D, Matsushita K, Windham BG, Selvin E. Peripheral Neuropathy and All-Cause and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174(2):167-174. doi: 10.7326/M20-1340. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33284680; PMCID: PMC7932559.
77. Trehan SK, Model Z, Lee SK. Nerve Repair and Nerve Grafting. *Hand Clin*. 2016 May;32(2):119-25. doi: 10.1016/j.hcl.2015.12.002. Epub 2016 Feb 28. PMID: 27094885.
78. Padovano WM, Dengler J, Patterson MM, Yee A, Snyder-Warwick AK, Wood MD, Moore AM, Mackinnon SE. Incidence of Nerve Injury After Extremity Trauma in the United States. *Hand (N Y)*. 2022 Jul;17(4):615-623. doi: 10.1177/1558944720963895. PMID: 33084377; PMCID: PMC9274890.
79. Rasulić L, Puzović V, Rotim K, Jovanović M, Samardžić M, Živković B, Savić A. The epidemiology of forearm nerve injuries--a retrospective study. *Acta Clin Croat*. 2015 Mar;54(1):19-24. PMID: 26058238.

80. Merchant S, Yeoh S, Mahan MA, Hsu EW. Simultaneous Quantification of Anisotropic Microcirculation and Microstructure in Peripheral Nerve. *J Clin Med*. 2022 May 27;11(11):3036. doi: 10.3390/jcm11113036. PMID: 35683424; PMCID: PMC9181650.
81. Yang H, Dong Y, Wang Z, Lai J, Yao C, Zhou H, Alhaskawi A, Hasan Abdullah Ezzi S, Kota VG, Hasan Abdulla Hasan Abdulla M, Lu H. Traumatic neuromas of peripheral nerves: Diagnosis, management and future perspectives. *Front Neurol*. 2023 Jan 11;13:1039529. doi: 10.3389/fneur.2022.1039529. PMID: 36712443; PMCID: PMC9875025.
82. Lopez S, Bittner GD, Treviño RC. Rapid and effective fusion repair of severed digital nerves using neurorrhaphy and bioengineered solutions including polyethylene glycol: A case report. *Front Cell Neurosci*. 2023 Jan 19;16:1087961. doi: 10.3389/fncel.2022.1087961. PMID: 36744063; PMCID: PMC9892895.
83. Kubiak CA, Kung TA, Brown DL, Cederna PS, Kemp SWP. State-of-the-Art Techniques in Treating Peripheral Nerve Injury. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Mar;141(3):702-710. doi: 10.1097/PRS.00000000000004121. PMID: 29140901.
84. Цимбалюк ВІ, Страфун СС, Гайко ОГ, Гайович ВВ. Концепція відновлення функції кінцівки при травматичному ушкодженні периферичних нервів. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2016;(3):48-54. doi: 10.25305/unj.78784.
85. Eleftheriadou D, Berg M, Phillips JB, Shipley RJ. A combined experimental and computational framework to evaluate the behavior of therapeutic cells for peripheral nerve regeneration. *Biotechnol Bioeng*. 2022 Jul;119(7):1980-1996. doi: 10.1002/bit.28105. PMID: 35445744; PMCID: PMC9323509.
86. Chaudhry S, Ipaktchi KR, Ignatiuk A. Updates on and Controversies Related to Management of Radial Nerve Injuries. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Mar 15;27(6):e280-e284. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00325. PMID: 30856632.
87. Molotkovets VY, Medvediev VV, Korsak AV, Chaikovsky YB, Marynsky GS, Tsymbaliuk VI. Restoration of the integrity of a transected peripheral nerve with the use of an electric welding technology. *Neurophysiology*. 2020 Jan;52(1):31-42. doi: 10.1007/s11062-020-09848-3.

88. Han GH, Peng J, Liu P, Ding X, Wei S, Lu S, Wang Y. Therapeutic strategies for peripheral nerve injury: decellularized nerve conduits and Schwann cell transplantation. *Neural Regen Res*. 2019 Aug;14(8):1343-1351. doi: 10.4103/1673-5374.253511. PMID: 30964052; PMCID: PMC6524503.
89. Hill JR, Lanier ST, Rolf L, James AS, Brogan DM, Dy CJ. Trends in Brachial Plexus Surgery: Characterizing Contemporary Practices for Exploration of Supraclavicular Plexus. *Hand (N Y)*. 2023 Jan;18(1_suppl):14S-21S. doi: 10.1177/15589447211014613. PMID: 34018448; PMCID: PMC9896279.
90. Eren A, Atalar H, Seymen CM, Alpaslan Pınarlı F, Take Kaplanoglu G, Turanlı S. Sutureless approach with vein grafts and mesenchymal stem cells in primary nerve repair: Functional and immunohistological results. *Microsurgery*. 2018 Oct;38(7):780-789. doi: 10.1002/micr.30315. PMID: 29493008.
91. Ren T, Faust A, van der Merwe Y, Xiao B, Johnson S, Kandakatla A, Gorantla VS, Badylak SF, Washington KM, Steketee MB. Fetal extracellular matrix nerve wraps locally improve peripheral nerve remodeling after complete transection and direct repair in rat. *Sci Rep*. 2018 Mar 14;8(1):4474. doi: 10.1038/s41598-018-22628-8. PMID: 29540763; PMCID: PMC5852088.
92. Scott BB, Wu RC, Nietlispach V, Randolph MA, Redmond RW. A Photosealed Cap Prevents Disorganized Axonal Regeneration and Neuroma following Nerve Transection in Rats. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Mar 7;10(3):e4168. doi: 10.1097/GOX.00000000000004168. PMID: 35265445; PMCID: PMC8901221.
93. Yan Y, Hunter DA, Schellhardt L, Ee X, Snyder-Warwick AK, Moore AM, Mackinnon SE, Wood MD. Nerve stepping stone has minimal impact in aiding regeneration across long acellular nerve allografts. *Muscle Nerve*. 2018 Feb;57(2):260-267. doi: 10.1002/mus.25659. PMID: 28380694; PMCID: PMC5862034.
94. Wang C, Jia Y, Yang W, Zhang C, Zhang K, Chai Y. Silk fibroin enhances peripheral nerve regeneration by improving vascularization within nerve conduits. *J Biomed Mater Res A*. 2018 Jul;106(7):2070-2077. doi: 10.1002/jbm.a.36390. PMID: 29575774.

95. Goncharuk O, Savosko S, Petriv T, Tatarchuk M, Medvediev V, Tsymbaliuk V. Epineurial sutures, polyethylene glycol hydrogel and fibrin glue in the sciatic nerve repair in rats: functional and morphological assessments in experiment. *Georgian Med News*. 2020 Dec;(309):124-131. PMID: 33526741. <https://www.geomednews.com/v309-december-2020.html>.
96. Soucy JR, Shirzaei Sani E, Portillo Lara R, Diaz D, Dias F, Weiss AS, Koppes AN, Koppes RA, Annabi N. Photocrosslinkable Gelatin/Tropoelastin Hydrogel Adhesives for Peripheral Nerve Repair. *Tissue Eng Part A*. 2018 Sep;24(17-18):1393-1405. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0502. PMID: 29580168; PMCID: PMC6150941.
97. Pinnaratip R, Bhuiyan MSA, Meyers K, Rajachar RM, Lee BP. Multifunctional Biomedical Adhesives. *Adv Healthc Mater*. 2019 Jun;8(11):e1801568. doi: 10.1002/adhm.201801568. PMID: 30945459; PMCID: PMC6636851.
98. Wieringa PA, Gonçalves de Pinho AR, Micera S, van Wezel RJA, Moroni L. Biomimetic Architectures for Peripheral Nerve Repair: A Review of Biofabrication Strategies. *Adv Healthc Mater*. 2018 Apr;7(8):e1701164. doi: 10.1002/adhm.201701164. PMID: 29349931.
99. Riccio M, Marchesini A, Pugliese P, De Francesco F. Nerve repair and regeneration: Biological tubulization limits and future perspectives. *J Cell Physiol*. 2019 Apr;234(4):3362-3375. doi: 10.1002/jcp.27299. PMID: 30206940.
100. Akram R, Anwar H, Javed MS, Rasul A, Imran A, Malik SA, Raza C, Khan IU, Sajid F, Iman T, Sun T, Han HS, Hussain G. Axonal Regeneration: Underlying Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Biomedicines*. 2022 Dec 8;10(12):3186. doi: 10.3390/biomedicines10123186. PMID: 36551942; PMCID: PMC9775075.
101. Lin YF, Xie Z, Zhou J, Yin G, Lin HD. Differential gene and protein expression between rat tibial nerve and common peroneal nerve during Wallerian degeneration. *Neural Regen Res*. 2019 Dec;14(12):2183-2191. doi: 10.4103/1673-5374.262602. PMID: 31397358; PMCID: PMC6788246.
102. Geden MJ, Romero SE, Deshmukh M. Apoptosis versus axon pruning: Molecular intersection of two distinct pathways for axon degeneration. *Neurosci Res*. 2019

Feb;139:3-8. doi: 10.1016/j.neures.2018.11.007. PMID: 30452947; PMCID: PMC6503856.

103. Girouard MP, Bueno M, Julian V, Drake S, Byrne AB, Fournier AE. The Molecular Interplay between Axon Degeneration and Regeneration. *Dev Neurobiol*. 2018 Oct;78(10):978-990. doi: 10.1002/dneu.22627. PMID: 30022605.

104. Sasaki Y. Metabolic aspects of neuronal degeneration: From a NAD⁺ point of view. *Neurosci Res*. 2019 Feb;139:9-20. doi: 10.1016/j.neures.2018.07.001. PMID: 30006197; PMCID: PMC6674977.

105. Zhao XF, Huffman LD, Hafner H, Athaiya M, Finneran MC, Kalinski AL, Kohen R, Flynn C, Passino R, Johnson CN, Kohrman D, Kawaguchi R, Yang LJS, Twiss JL, Geschwind DH, Corfas G, Giger RJ. The injured sciatic nerve atlas (iSNAT), insights into the cellular and molecular basis of neural tissue degeneration and regeneration. *Elife*. 2022 Dec 14;11:e80881. doi: 10.7554/eLife.80881. PMID: 36515985; PMCID: PMC9829412.

106. Waller A. Experiments on the Section of the Glosso-Pharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Edinb Med Surg J*. 1851 Oct 1;76(189):369-376. PMID: 30332247; PMCID: PMC5929074.

107. Doron-Mandel E, Fainzilber M, Terenzio M. Growth control mechanisms in neuronal regeneration. *FEBS Lett*. 2015 Jun 22;589(14):1669-77. doi: 10.1016/j.febslet.2015.04.046. PMID: 25937120.

108. Zigmond RE, Echevarria FD. Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury. *Prog Neurobiol*. 2019 Feb;173:102-121. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.001. PMID: 30579784; PMCID: PMC6340791.

109. Xu J, Wen J, Fu L, Liao L, Zou Y, Zhang J, Deng J, Zhang H, Liu J, Wang X, Zuo D, Guo J. Macrophage-specific RhoA knockout delays Wallerian degeneration after peripheral nerve injury in mice. *J Neuroinflammation*. 2021 Oct 15;18(1):234. doi: 10.1186/s12974-021-02292-y. PMID: 34654444; PMCID: PMC8520251.

110. Liu P, Peng J, Han GH, Ding X, Wei S, Gao G, Huang K, Chang F, Wang Y. Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural Regen Res*. 2019

Aug;14(8):1335-1342. doi: 10.4103/1673-5374.253510. PMID: 30964051; PMCID: PMC6524518.

111. Behl T, Makkar R, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Zengin G, Bungau S, Andronie-Cioara FL, Munteanu MA, Brisc MC, Uivarosan D, Brisc C. Current Trends in Neurodegeneration: Cross Talks between Oxidative Stress, Cell Death, and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 11;22(14):7432. doi: 10.3390/ijms22147432. PMID: 34299052; PMCID: PMC8306752.

112. Wang X, Yang C, Wang X, Miao J, Chen W, Zhou Y, Xu Y, An Y, Cheng A, Ye W, Chen M, Song D, Yuan X, Wang J, Qian P, Wu AR, Zhang ZY, Liu K. Driving axon regeneration by orchestrating neuronal and non-neuronal innate immune responses via the IFN γ -cGAS-STING axis. *Neuron*. 2023 Jan 18;111(2):236-255.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.028. PMID: 36370710; PMCID: PMC9851977.

113. Fawcett JW, Verhaagen J. Intrinsic Determinants of Axon Regeneration. *Dev Neurobiol*. 2018 Oct;78(10):890-897. doi: 10.1002/dneu.22637. PMID: 30345655.

114. Petrova V, Eva R. The Virtuous Cycle of Axon Growth: Axonal Transport of Growth-Promoting Machinery as an Intrinsic Determinant of Axon Regeneration. *Dev Neurobiol*. 2018 Oct;78(10):898-925. doi: 10.1002/dneu.22608. PMID: 29989351.

115. Pellegatta M, Taveggia C. The Complex Work of Proteases and Secretases in Wallerian Degeneration: Beyond Neuregulin-1. *Front Cell Neurosci*. 2019 Mar 20;13:93. doi: 10.3389/fncel.2019.00093. PMID: 30949030; PMCID: PMC6436609.

116. Jessen KR, Mirsky R. The Success and Failure of the Schwann Cell Response to Nerve Injury. *Front Cell Neurosci*. 2019 Feb 11;13:33. doi: 10.3389/fncel.2019.00033. PMID: 30804758; PMCID: PMC6378273.

117. Klymenko A, Lutz D. Melatonin signalling in Schwann cells during neuroregeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Oct 10;10:999322. doi: 10.3389/fcell.2022.999322. PMID: 36299487; PMCID: PMC9589221.

118. Forman DS, Wood DK, DeSilva S. Rate of regeneration of sensory axons in transected rat sciatic nerve repaired with epineurial sutures. *J Neurol Sci*. 1979 Dec;44(1):55-9. doi: 10.1016/0022-510x(79)90222-3.

119. Forman DS, Berenberg RA. Regeneration of motor axons in the rat sciatic nerve studied by labeling with axonally transported radioactive proteins. *Brain Res.* 1978 Nov 10;156(2):213-25. doi: 10.1016/0006-8993(78)90504-8.
120. Navarro X, Verdú E, Butí M. Comparison of regenerative and reinnervating capabilities of different functional types of nerve fibers. *Exp Neurol.* 1994 Oct;129(2):217-24. doi: 10.1006/exnr.1994.1163.
121. Refaaq FM, Chen X, Pang SW. Effects of topographical guidance cues on osteoblast cell migration. *Sci Rep.* 2020 Nov 17;10(1):20003. doi: 10.1038/s41598-020-77103-0. PMID: 33203986; PMCID: PMC7672072.
122. Madl CM, Heilshorn SC. Engineering Hydrogel Microenvironments to Recapitulate the Stem Cell Niche. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018 Jun 4;20:21-47. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120954. PMID: 29220201; PMCID: PMC7266431.
123. Rashidiani-Rashidabadi A, Heidari MH, Sajadi E, Hejazi F, Fathabady FF, Sadeghi Y, Aliaghaei A, Raoofi A, Abdollahifar MA, Farahni RM. Sciatic nerve injury alters the spatial arrangement of neurons and glial cells in the anterior horn of the spinal cord. *Neural Regen Res.* 2019 Oct;14(10):1833-1840. doi: 10.4103/1673-5374.257539. PMID: 31169202; PMCID: PMC6585558.
124. Korsak A, Likhodiievskyi V, Sokurenko L, Chaikovsky Y. New Method of Injured Nerve Repair. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2018 Jul;79(4):291-295. doi: 10.1055/s-0037-1603633. PMID: 28709176.
125. Campos RMP, Barbosa-Silva MC, Ribeiro-Resende VT. Comparison of effect of crush or transection peripheral nerve lesion on lumbar spinal cord synaptic plasticity and microglial dynamics. *IBRO Neurosci Rep.* 2021 May 16;10:225-235. doi: 10.1016/j.ibneur.2021.05.002. PMID: 34179871; PMCID: PMC8211924.
126. Yuan YS, Niu SP, Yu YL, Zhang PX, Yin XF, Han N, Zhang YJ, Zhang DY, Xu HL, Kou YH, Jiang BG. Reinnervation of spinal cord anterior horn cells after median nerve repair using transposition with other nerves. *Neural Regen Res.* 2019 Apr;14(4):699-705. doi: 10.4103/1673-5374.247474. PMID: 30632511; PMCID: PMC6352579.

127. Pickersgill JW, Turco CV, Ramdeo K, Rehsi RS, Foglia SD, Nelson AJ. The Combined Influences of Exercise, Diet and Sleep on Neuroplasticity. *Front Psychol*. 2022 Apr 26;13:831819. doi: 10.3389/fpsyg.2022.831819. PMID: 35558719; PMCID: PMC9090458.
128. Pravoverov K, Whiting K, Thapa S, Bushong T, Trang K, Lein PJ, Chandrasekaran V. MicroRNAs are Necessary for BMP-7-induced Dendritic Growth in Cultured Rat Sympathetic Neurons. *Cell Mol Neurobiol*. 2019 Oct;39(7):917-934. doi: 10.1007/s10571-019-00688-2. PMID: 31104181; PMCID: PMC6713596.
129. Figueiredo GSL, Fernandes M, Atti VN, Valente SG, Roth F, Nakachima LR, Santos JBGD, Fernandes CH. Use of aerobic treadmill exercises on nerve regeneration after sciatic nerve injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Cir Bras*. 2022 Oct 28;37(8):e370804. doi: 10.1590/acb370804. PMID: 36327398; PMCID: PMC9633008.
130. Fenrich K, Gordon T. Canadian Association of Neuroscience review: axonal regeneration in the peripheral and central nervous systems--current issues and advances. *Can J Neurol Sci*. 2004 May;31(2):142-56. doi: 10.1017/s0317167100053798. PMID: 15198438.
131. Purves D, Hadley RD, Voyvodic JT. Dynamic changes in the dendritic geometry of individual neurons visualized over periods of up to three months in the superior cervical ganglion of living mice. *J Neurosci*. 1986 Apr;6(4):1051-60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.06-04-01051.1986. PMID: 3701409; PMCID: PMC6568448.
132. Labrakakis C. The Role of the Insular Cortex in Pain. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 17;24(6):5736. doi: 10.3390/ijms24065736. PMID: 36982807; PMCID: PMC10056254.
133. Chao TH, Chen JH, Yen CT. Plasticity changes in forebrain activity and functional connectivity during neuropathic pain development in rats with sciatic spared nerve injury. *Mol Brain*. 2018 Oct 1;11(1):55. doi: 10.1186/s13041-018-0398-z. PMID: 30285801; PMCID: PMC6167811.
134. Yuan YS, Xu HL, Liu ZD, Kou YH, Jin B, Zhang PX. Brain functional remodeling caused by sciatic nerve transposition repair in rats identified by multiple-model resting-state blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance

imaging analysis. *Neural Regen Res.* 2022 Feb;17(2):418-426. doi: 10.4103/1673-5374.317991. PMID: 34269218; PMCID: PMC8464002.

135. Ge X, Wang L, Pan L, Ye H, Zhu X, Fan S, Feng Q, Du Q, Yu W, Ding Z. Alteration of the cortical morphology in classical trigeminal neuralgia: voxel-, deformation-, and surface-based analysis. *J Headache Pain.* 2023 Feb 21;24(1):17. doi: 10.1186/s10194-023-01544-x. PMID: 36809919; PMCID: PMC9942396.

136. Zhang H, Li Y, Yang Q, Liu XG, Dougherty PM. Morphological and Physiological Plasticity of Spinal Lamina II GABA Neurons Is Induced by Sciatic Nerve Chronic Constriction Injury in Mice. *Front Cell Neurosci.* 2018 May 24;12:143. doi: 10.3389/fncel.2018.00143. PMID: 29881336; PMCID: PMC5976754.

137. Alvarez FJ, Rotterman TM, Akhter ET, Lane AR, English AW, Cope TC. Synaptic Plasticity on Motoneurons After Axotomy: A Necessary Change in Paradigm. *Front Mol Neurosci.* 2020 Apr 30;13:68. doi: 10.3389/fnmol.2020.00068. PMID: 32425754; PMCID: PMC7203341.

138. De Luca C, Virtuoso A, Korai SA, Cirillo R, Gargano F, Papa M, Cirillo G. Altered Spinal Homeostasis and Maladaptive Plasticity in GFAP Null Mice Following Peripheral Nerve Injury. *Cells.* 2022 Apr 5;11(7):1224. doi: 10.3390/cells11071224. PMID: 35406788; PMCID: PMC8997460.

139. Kroth A, Mackedanz V, Matté C, Wyse ATS, Ribeiro MFM, Partata WA. Effect of Sciatic Nerve Transection on acetylcholinesterase activity in spinal cord and skeletal muscles of the bullfrog *Lithobates catesbeianus*. *Braz J Biol.* 2018 May;78(2):217-223. doi: 10.1590/1519-6984.03016. PMID: 28977043.

140. Wang Z, Zhang D, Yi XZ, Zhao Y, Yu A. Effects of regenerative peripheral nerve interface on dorsal root ganglia neurons following peripheral axotomy. *Front Neurosci.* 2022 Sep 7;16:914344. doi: 10.3389/fnins.2022.914344. PMID: 36161173; PMCID: PMC9489947.

141. Rasulić L, Djurašković S, Lakićević N, Lepić M, Savić A, Grujić J, Mičić A, Radojević S, Córdoba-Mosqueda ME, Visani J, Puzović V, Kovačević V, Vitošević F, Mandić-Rajčević S, Knezevic S. Etiological and epidemiological characteristics of surgically treated radial nerve lesions: A 20-year single-center experience. *Front Surg.*

2022 Sep 20;9:942755. doi: 10.3389/fsurg.2022.942755. PMID: 36204344; PMCID: PMC9530258.

142. Xing XX, Hua XY, Zheng MX, Ma ZZ, Huo BB, Wu JJ, Ma SJ, Ma J, Xu JG. Intra and inter: Alterations in functional brain resting-state networks after peripheral nerve injury. *Brain Behav.* 2020 Sep;10(9):e01747. doi: 10.1002/brb3.1747. PMID: 32657022; PMCID: PMC7507705.

143. Goncharuk O, Savosko S, Petriv T, Medvediev V, Tsymbaliuk V. Quantitative histological assessment of skeletal muscle hypotrophy after neurotomy and sciatic nerve repair in rats. *Georgian Med News.* 2021 Apr;(313):169-172. PMID: 34103451.

144. Петрів ТІ, Цимбалюк ЮВ, Потапов ОО, Квасніцький МВ, Гончарук ОО, Татарчук ММ. Клітинні технології у відновленні периферичних нервів. *East. Ukr. Med. J.* 2020; 8(2): 210-29. doi: 10.21272/eumj.2020;8(2):210-2.

145. Rhode SC, Beier JP, Ruhl T. Adipose tissue stem cells in peripheral nerve regeneration-In vitro and in vivo. *J Neurosci Res.* 2021 Feb;99(2):545-560. doi: 10.1002/jnr.24738. PMID: 33070351.

146. Цымбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Нейрогенные стволовые клетки. Киев: Коваль, 2005. 596 с.

147. Boccazzi M, Raffaele S, Zanettin T, Abbracchio MP, Fumagalli M. Altered Purinergic Signaling in Neurodevelopmental Disorders: Focus on P2 Receptors. *Biomolecules.* 2023 May 18;13(5):856. doi: 10.3390/biom13050856. PMID: 37238724; PMCID: PMC10216121.

148. Vasanthan J, Gurusamy N, Rajasingh S, Sigamani V, Kirankumar S, Thomas EL, Rajasingh J. Role of Human Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Therapy. *Cells.* 2020 Dec 31;10(1):54. doi: 10.3390/cells10010054. PMID: 33396426; PMCID: PMC7823630.

149. Tsymbaliuk V, Petriv T, Medvedev V, Tsymbaliuk Y, Klymenko P, Vasiliev R, Tatarchuk M. Early results of sciatic nerve morphologic structure recovery using tissue engineering methods after its complete transection in experiment. *TRAUMA.* 2018; 19(2), 5–12. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.19.2018.130645>.

150. Yu F, Wang Y, Huang CQ, Lin SJ, Gao RX, Wu RY. Neuroprotective effect of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on optic nerve injury in chronic ocular hypertension. *Neural Regen Res.* 2023 Oct;18(10):2301-2306. doi: 10.4103/1673-5374.369121. PMID: 37056151; PMCID: PMC10328261.
151. Qin C, Guo Y, Yang DG, Yang ML, Du LJ, Li JJ. Induced Pluripotent Stem Cell Transplantation Improves Locomotor Recovery in Rat Models of Spinal Cord Injury: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(5):1835-1852. doi: 10.1159/000491064. PMID: 29961052.
152. Sadatpoor SO, Salehi Z, Rahban D, Salimi A. Manipulated Mesenchymal Stem Cells Applications in Neurodegenerative Diseases. *Int J Stem Cells.* 2020 Mar 30;13(1):24-45. doi: 10.15283/ijsc19031. PMID: 32114741; PMCID: PMC7119211.
153. Yu Z, Ling Z, Lu L, Zhao J, Chen X, Xu P, Zou X. Regulatory Roles of Bone in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2020 Dec 21;12:610581. doi: 10.3389/fnagi.2020.610581. PMID: 33408628; PMCID: PMC7779400.
154. Alakpa EV, Bahrd A, Wiklund K, Andersson M, Novikov LN, Ljungberg C, Kelk P. Bioprinted Schwann and Mesenchymal Stem Cell Co-Cultures for Enhanced Spatial Control of Neurite Outgrowth. *Gels.* 2023 Feb 22;9(3):172. doi: 10.3390/gels9030172. PMID: 36975621; PMCID: PMC10048219.
155. Li Y, Ma Z, Ren Y, Lu D, Li T, Li W, Wang J, Ma H, Zhao J. Tissue Engineering Strategies for Peripheral Nerve Regeneration. *Front Neurol.* 2021 Nov 16;12:768267. doi: 10.3389/fneur.2021.768267. PMID: 34867754; PMCID: PMC8635143.
156. Liu Y, Zhang X, Xiao C, Liu B. Engineered hydrogels for peripheral nerve repair. *Mater Today Bio.* 2023 May 19;20:100668. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100668. PMID: 37273791; PMCID: PMC10232914.
157. Zeng Z, Xu L, Xu Y, Ruan Y, Liu D, Li J, Niu C, Zheng S, Zhou P, Xiao Z. Normothermic Ex Vivo Heart Perfusion with Mesenchymal Stem Cell-Derived Conditioned Medium Improves Myocardial Tissue Protection in Rat Donation after Circulatory Death Hearts. *Stem Cells Int.* 2022 Nov 17;2022:8513812. doi: 10.1155/2022/8513812. PMID: 36440183; PMCID: PMC9691306.

158. Qiu G, Zheng G, Ge M, Wang J, Huang R, Shu Q, Xu J. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Nov 21;9(1):320. doi: 10.1186/s13287-018-1069-9. PMID: 30463593; PMCID: PMC6249826.
159. Gude NA, Sussman MA. Cardiac regenerative therapy: Many paths to repair. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Aug;30(6):338-343. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.009. PMID: 31515053; PMCID: PMC7050404.
160. Rohde E, Pachler K, Gimona M. Manufacturing and characterization of extracellular vesicles from umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for clinical testing. *Cytotherapy.* 2019 Jun;21(6):581-592. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.12.006. PMID: 30979664.
161. Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomark Res.* 2019 Apr 4;7:8. doi: 10.1186/s40364-019-0159-x. PMID: 30992990; PMCID: PMC6450000.
162. Cizkova D, Murgoci AN, Cubinkova V, Humenik F, Mojzisova Z, Maloveska M, Cizek M, Fournier I, Salzet M. Spinal Cord Injury: Animal Models, Imaging Tools and the Treatment Strategies. *Neurochem Res.* 2020 Jan;45(1):134-143. doi: 10.1007/s11064-019-02800-w. PMID: 31006093.
163. Hendriks SH, Heidt S, Schulz AR, de Fijter JW, Reinders MEJ, Koning F, van Kooten C. Peripheral Blood Immune Cell Composition After Autologous MSC Infusion in Kidney Transplantation Recipients. *Transpl Int.* 2023 Jun 23;36:11329. doi: 10.3389/ti.2023.11329. PMID: 37426430; PMCID: PMC10326287.
164. Лісяний МІ. Мезенхімальні стовбурові клітини та їх імунні властивості. *Фізіологічний журнал.* 2013;59(3):126-34. doi: 10.15407/fz59.03.126.
165. Semenova V, Tsymbalyuk V, Liubich L, Egorova D, Staino L, Shevchuk O, Vaslovich V, Verbovska S, Deryabina O, Shuvalova N, Pichkur L. Structural changes in the brain of rats with experimental allergic encephalomyelitis after cryopreserved mesenchymal stem cells impact. *World of Medicine and Biology.* 2020; 74:199-204. doi: 10.26724/2079-8334-2020-4-74-199-204.

166. Zhang Z, Zhang M, Sun Y, Li M, Chang C, Liu W, Zhu X, Wei L, Wen F, Liu Y. Effects of adipose derived stem cells pretreated with resveratrol on sciatic nerve regeneration in rats. *Sci Rep*. 2023 Apr 10;13(1):5812.
167. Yi S, Zhang Y, Gu X, Huang L, Zhang K, Qian T, Gu X. Application of stem cells in peripheral nerve regeneration. *Burns Trauma*. 2020 Feb 27;8:tkaa002. doi: 10.1093/burnst/tkaa002. PMID: 32346538; PMCID: PMC7175760.
168. Rotterman TM, Akhter ET, Lane AR, MacPherson KP, García VV, Tansey MG, Alvarez FJ. Spinal Motor Circuit Synaptic Plasticity after Peripheral Nerve Injury Depends on Microglia Activation and a CCR2 Mechanism. *J Neurosci*. 2019 May 1;39(18):3412-3433. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2945-17.2019. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30833511; PMCID: PMC6495126.
169. Smaniotto PH, Camargo CP, Kubrusly MS, Gemperli R. Comparison of three different strategies to treat sciatic nerve regeneration: an experimental study. *Acta Cir Bras*. 2022 Aug 12;37(5):e370501. doi: 10.1590/acb370501. PMID: 35976339; PMCID: PMC9377207.
170. Donders R, Bogie JFJ, Ravanidis S, Gervois P, Vanheusden M, Marée R, Schrynemackers M, Smeets HJM, Pinxteren J, Gijbels K, Walbers S, Mays RW, Deans R, Van Den Bosch L, Stinissen P, Lambrichts I, Gyselaers W, Hellings N. Human Wharton's Jelly-Derived Stem Cells Display a Distinct Immunomodulatory and Proregenerative Transcriptional Signature Compared to Bone Marrow-Derived Stem Cells. *Stem Cells Dev*. 2018 Jan 15;27(2):65-84. doi: 10.1089/scd.2017.0029. PMID: 29267140.
171. Reza-Zaldivar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, Gutiérrez-Mercado YK, Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA. Potential Effects of MSC-Derived Exosomes in Neuroplasticity in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*. 2018 Sep 24;12:317. doi: 10.3389/fncel.2018.00317. PMID: 30319358; PMCID: PMC6165870.
172. Li J, Li H, Cai S, Bai S, Cai H, Zhang X. CD157 in bone marrow mesenchymal stem cells mediates mitochondrial production and transfer to improve neuronal apoptosis and functional recovery after spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther*. 2021

May 17;12(1):289. doi: 10.1186/s13287-021-02305-w. PMID: 34001228; PMCID: PMC8127190.

173. Ma T, Wu J, Mu J, Gao J. Biomaterials reinforced MSCs transplantation for spinal cord injury repair. *Asian J Pharm Sci*. 2022 Jan;17(1):4-19. doi: 10.1016/j.ajps.2021.03.003. PMID: 35261642; PMCID: PMC8888140.

174. Harris VK, Stark J, Vyshkina T, Blackshear L, Joo G, Stefanova V, Sara G, Sadiq SA. Phase I Trial of Intrathecal Mesenchymal Stem Cell-derived Neural Progenitors in Progressive Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2018 Mar;29:23-30. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002. PMID: 29449193; PMCID: PMC5925446.

175. Wang F, Tang H, Zhu J, Zhang JH. Transplanting Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Ischemic Stroke. *Cell Transplant*. 2018 Dec;27(12):1825-1834. doi: 10.1177/0963689718795424. PMID: 30251564; PMCID: PMC6300770.

176. Cizkova D, Cubinkova V, Smolek T, Murgoci AN, Danko J, Vdoviakova K, Humenik F, Cizek M, Quanico J, Fournier I, Salzert M. Localized Intrathecal Delivery of Mesenchymal Stromal Cells Conditioned Medium Improves Functional Recovery in a Rat Model of Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 15;19(3):870. doi: 10.3390/ijms19030870. Erratum in: *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 02;19(7): PMID: 29543759; PMCID: PMC5877731.

177. Wang Q, He H, Xie S, Wei Q, He C. Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Neuropathic Pain Induced By Peripheral Nerve Injury in Animal Models: A Systematic Review. *Stem Cells Dev*. 2020 Nov 15;29(22):1420-1428. doi: 10.1089/scd.2020.0131. Epub 2020 Oct 22. PMID: 32962522.

178. Chen G, Park CK, Xie RG, Ji RR. Intrathecal bone marrow stromal cells inhibit neuropathic pain via TGF- β secretion. *J Clin Invest*. 2015 Aug 3;125(8):3226-40. doi: 10.1172/JCI80883. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26168219; PMCID: PMC4563753.

179. Zhang EJ, Song CH, Ko YK, Lee WH. Intrathecal administration of mesenchymal stem cells reduces the reactive oxygen species and pain behavior in neuropathic rats. *Korean J Pain*. 2014 Jul;27(3):239-45. doi: 10.3344/kjp.2014.27.3.239. Epub 2014 Jun 30. PMID: 25031809; PMCID: PMC4099236.

180. Liu L, Hua Z, Shen J, Yin Y, Yang J, Cheng K, Liu A, Wang L, Cheng J. Comparative Efficacy of Multiple Variables of Mesenchymal Stem Cell Transplantation for the Treatment of Neuropathic Pain in Rats. *Mil Med.* 2017 Mar;182(S1):175-184. doi: 10.7205/MILMED-D-16-00096. PMID: 28291470.
181. Fischer G, Wang F, Xiang H, Bai X, Yu H, Hogan QH. Inhibition of neuropathic hyperalgesia by intrathecal bone marrow stromal cells is associated with alteration of multiple soluble factors in cerebrospinal fluid. *Exp Brain Res.* 2017 Sep;235(9):2627-2638. doi: 10.1007/s00221-017-5000-x. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28573310; PMCID: PMC6688185.
182. Chen C, Chen F, Yao C, Shu S, Feng J, Hu X, Hai Q, Yao S, Chen X. Intrathecal Injection of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorates Neuropathic Pain in Rats. *Neurochem Res.* 2016 Dec;41(12):3250-3260. doi: 10.1007/s11064-016-2051-5. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27655256.
183. Li J, Deng G, Wang H, Yang M, Yang R, Li X, Zhang X, Yuan H. Interleukin-1 β pre-treated bone marrow stromal cells alleviate neuropathic pain through CCL7-mediated inhibition of microglial activation in the spinal cord. *Sci Rep.* 2017 Feb 14;7:42260. doi: 10.1038/srep42260. PMID: 28195183; PMCID: PMC5307320.
184. Yu H, Fischer G, Ebert AD, Wu HE, Bai X, Hogan QH. Analgesia for neuropathic pain by dorsal root ganglion transplantation of genetically engineered mesenchymal stem cells: initial results. *Mol Pain.* 2015 Feb 12;11:5. doi: 10.1186/s12990-015-0002-9. PMID: 25888914; PMCID: PMC4331376.
185. Teng Y, Zhang Y, Yue S, Chen H, Qu Y, Wei H, Jia X. Intrathecal injection of bone marrow stromal cells attenuates neuropathic pain via inhibition of P2X₄R in spinal cord microglia. *J Neuroinflammation.* 2019 Dec 17;16(1):271. doi: 10.1186/s12974-019-1631-0. PMID: 31847848; PMCID: PMC6918679.
186. Zhang Y, Xu X, Tong Y, Zhou X, Du J, Choi IY, Yue S, Lee G, Johnson BN, Jia X. Therapeutic effects of peripherally administrated neural crest stem cells on pain and spinal cord changes after sciatic nerve transection. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Mar 15;12(1):180. doi: 10.1186/s13287-021-02200-4. PMID: 33722287; PMCID: PMC7962265.

187. Schäfer S, Berger JV, Deumens R, Goursaud S, Hanisch UK, Hermans E. Influence of intrathecal delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on spinal inflammation and pain hypersensitivity in a rat model of peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation*. 2014 Sep 12;11:157. doi: 10.1186/s12974-014-0157-8. PMID: 25212534; PMCID: PMC4172959.
188. Matthes SM, Reimers K, Janssen I, Liebsch C, Kocsis JD, Vogt PM, Radtke C. Intravenous transplantation of mesenchymal stromal cells to enhance peripheral nerve regeneration. *Biomed Res Int*. 2013;2013:573169. doi: 10.1155/2013/573169. Epub 2013 Dec 26. PMID: 24459671; PMCID: PMC3888686.
189. Forouzanfar F, Amin B, Ghorbani A, Ghazavi H, Ghasemi F, Sadri K, Mehri S, Sadeghnia HR, Hosseinzadeh H. New approach for the treatment of neuropathic pain: Fibroblast growth factor 1 gene-transfected adipose-derived mesenchymal stem cells. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):295-310. doi: 10.1002/ejp.1119. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28949091.
190. Siniscalco D, Giordano C, Galderisi U, Luongo L, de Novellis V, Rossi F, Maione S. Long-lasting effects of human mesenchymal stem cell systemic administration on pain-like behaviors, cellular, and biomolecular modifications in neuropathic mice. *Front Integr Neurosci*. 2011 Dec 1;5:79. doi: 10.3389/fnint.2011.00079. PMID: 22164136; PMCID: PMC3230031.
191. Bingham JR, Kniery KR, Jorstad NL, Horkayne-Szakaly I, Hoffer ZS, Salgar SK. "Stem cell therapy to promote limb function recovery in peripheral nerve damage in a rat model" - Experimental research. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019 Mar 28;41:20-28. doi: 10.1016/j.amsu.2019.03.009. PMID: 31011420; PMCID: PMC6463551.
192. Geuna S. The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *J Neurosci Methods*. 2015 Mar 30;243:39-46. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.021.
193. Gordon T, Borschel GH. The use of the rat as a model for studying peripheral nerve regeneration and sprouting after complete and partial nerve injuries. *Exp Neurol*. 2017 Jan;287(Pt 3):331-347. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.01.014.

194. Li A, Pereira C, Hill EE, Vukcevich O, Wang A. In Vitro, In Vivo and Ex Vivo Models for Peripheral Nerve Injury and Regeneration. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):344-361. doi: 10.2174/1570159X19666210407155543.
195. Varier P, Raju G, Madhusudanan P, Jerard C, Shankarappa SA. A brief review of in vitro models for injury and regeneration in the peripheral nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 13;23(2):816. doi: 10.3390/ijms23020816.
196. Rigoni M, Montecucco C. Animal models for studying motor axon terminal paralysis and recovery. *Journal of Neurochemistry*. 2017;142:122-9. doi: 10.1111/jnc.13956. PMID: 28326543.
197. Shenaq JM, Shenaq SM, Spira M. Reliability of sciatic function index in assessing nerve regeneration across a 1 cm gap. *Microsurgery*. 1989;10(3):214-9. doi: 10.1002/micr.1920100315. PMID: 2796717.
198. Evans PJ, Bain JR, Mackinnon SE, Makino AP, Hunter DA. Selective reinnervation: a comparison of recovery following microsuture and conduit nerve repair. *Brain Res*. 1991 Sep 20;559(2):315-21. doi: 10.1016/0006-8993(91)90018-q.
199. Meyer RS, Abrams RA, Botte MJ, Davey JP, Bodine-Fowler SC. Functional recovery following neurorrhaphy of the rat sciatic nerve by epineurial repair compared with tubulization. *J Orthop Res*. 1997 Sep;15(5):664-9. doi: 10.1002/jor.1100150506.
200. Meek MF, Den Dunnen WF, Schakenraad JM, Robinson PH. Long-term evaluation of functional nerve recovery after reconstruction with a thin-walled biodegradable poly (DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guide, using walking track analysis and electrostimulation tests. *Microsurgery*. 1999;19(5):247-53. doi: 10.1002/(sici)1098-2752(1999)19:53.0.co;2-e.
201. Meder T, Prest T, Skillen C, Marchal L, Yupanqui VT, Soletti L, Gardner P, Cheetham J, Brown BN. Nervespecific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regen Med*. 2021 Oct 25;6(1):69. doi: 10.1038/s41536-021-00174-8.

202. Munro CA, Szalai JP, Mackinnon SE, Midha R. Lack of association between outcome measures of nerve regeneration. *Muscle Nerve*. 1998 Aug;21(8):1095-7. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199808)21:8<1095::aid-mus20>3.0.co;2-s.
203. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*. 2001 Jul 15;108(1):1-9. Review. PubMed PMID: 11459612.
204. Monte-Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Yamasita AC, Barbieri G. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? *Journal of Neuroscience Methods*. 2008;170(2):255-61. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.01.022. PMID: 18325595.
205. Rybachuk O, Savytska N, Pinet É, Yaminsky Y, Medvediev V. Heterogeneous pHPMA hydrogel promotes neuronal differentiation of bone marrow derived stromal cells *in vitro* and *in vivo*. *Biomed Mater*. 2023 Jan 4;18(1). doi: 10.1088/1748-605X/acadc3. PMID: 36542861.
206. Dellon ES, Dellon AL. Functional assessment of neurologic impairment: track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Oct;88(4):686-94. PubMed PMID: 1896540.
207. Tsymbaliuk VI, Molotkovets VY, Medvediev VV, Luzan BM, Turuk LS, Tatarchuk MM, Draguntsova NG. Electroneuromyographic correlates of sciatic nerve function restoration after its resection and welded epineural coaptation in the experiment. *Ukr Neurosurg J*. 2017 Jun. 17; (2): 44-9. doi: 10.25305/unj.104503.
208. Medvediev VV, Abdallah IM, Draguntsova NG, Savosko SI, Vaslovych VV, Tsymbaliuk VI, Voitenko NV. Model of spinal cord lateral hemi-excision at the lower thoracic level for the tasks of reconstructive and experimental neurosurgery. *Ukr Neurosurg J*. 2021 Sep. 27; 27(3): 33-5. <https://doi.org/10.25305/unj.234154>.
[Медведєв ВВ, Абдалла ІМ, Драгунцова НГ, Савосько СІ, Васлович ВВ, Цимбалюк ВІ, Войтенко НВ. Модель висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку на нижньогрудному рівні для потреб відновної нейрохірургії і нейротрансплантології. *Ukr Neurosurg J*. 27, Вересень 2021; 27(3): 33-5. <https://doi.org/10.25305/unj.234154>.]

209. Scott DN, Frank MJ. Adaptive control of synaptic plasticity integrates micro- and macroscopic network function. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Jan;48(1):121-144. doi: 10.1038/s41386-022-01374-6. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36038780; PMCID: PMC9700774.
210. Frigon A, Akay T, Prilutsky BI. Control of Mammalian Locomotion by Somatosensory Feedback. *Compr Physiol*. 2021 Dec 29;12(1):2877-2947. doi: 10.1002/cphy.c210020. PMID: 34964114; PMCID: PMC9159344.
211. de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol*. 1982 Sep;77(3):634-43. doi: 10.1016/0014-4886(82)90234-5. PMID: 7117467.
212. de Medinaceli L, DeRenzo E, Wyatt RJ. Rat sciatic functional index data management system with digitized input. *Comput Biomed Res*. 1984 Apr;17(2):185-92. doi: 10.1016/0010-4809(84)90031-4. PMID: 6327185.
213. Schiaveto de Souza A, da Silva CA, Del Bel EA. Methodological evaluation to analyze functional recovery after sciatic nerve injury. *J Neurotrauma*. 2004 May;21(5):627-35. doi: 10.1089/089771504774129955. PMID: 15165370.
214. Wang T, Ito A, Aoyama T, Nakahara R, Nakahata A, Ji X, Zhang J, Kawai H, Kuroki H. Functional evaluation outcomes correlate with histomorphometric changes in the rat sciatic nerve crush injury model: A comparison between sciatic functional index and kinematic analysis. *PLoS One*. 2018 Dec 12;13(12):e0208985. doi: 10.1371/journal.pone.0208985. PMID: 30540822; PMCID: PMC6291147.
215. Oliveira EF, Mazzer N, Barbieri CH, Selli M. Correlation between functional index and morphometry to evaluate recovery of the rat sciatic nerve following crush injury: experimental study. *J Reconstr Microsurg*. 2001 Jan;17(1):69-75. doi: 10.1055/s-2001-12691. PMID: 11316287.
216. 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. PMID: 7783230.

217. Dinh P, Hazel A, Palispis W, Suryadevara S, Gupta R. Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model. *Microsurgery*. 2009;29(8):644-9. doi: 10.1002/micr.20685. PMID: 19653327.
218. Amniattalab A, Mohammadi R. Functional, Histopathological and Immunohistochemical Assessments of Cyclosporine A on Sciatic Nerve Regeneration Using Allografts: A Rat Sciatic Nerve Model. *Bull Emerg Trauma*. 2017 Jul;5(3):152-159. PMID: 28795058; PMCID: PMC5547201.
219. Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, Seltzer Z, Tomkiewicz MM. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain*. 1979 Oct;7(2):103-11. doi: 10.1016/0304-3959(79)90002-2. PMID: 574931.
220. Coderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Autotomy following sciatic and saphenous nerve sections – sparing of the medial toes after treatment of the sciatic-nerve with capsaicin. *Experimental Neurology*. 1986;91(2):355-65. DOI: 10.1016/0014-4886(86)90075-0. PMID: 3943579.
221. Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T. Variation in rat sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic pain. *J Peripher Nerv Syst*. 2000 Mar;5(1):19-21. doi: 10.1046/j.1529-8027.2000.00155.x. PMID: 10780679.
222. Rupp A, Schmahl W, Lederer W, Matiassek K. Strain differences in the branching of the sciatic nerve in rats. *Anat Histol Embryol*. 2007 Jun;36(3):202-8. doi: 10.1111/j.1439-0264.2007.00751.x. PMID: 17535353.
223. Ganguly A, McEwen C, Troy EL, Colburn RW, Caggiano AO, Schallert TJ, Parry TJ. Recovery of sensorimotor function following sciatic nerve injury across multiple rat strains. *J Neurosci Methods*. 2017 Jan 1;275:25-32. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.10.018. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27984099.
224. Jung Y, Ng JH, Keating CP, Senthil-Kumar P, Zhao J, Randolph MA, Winograd JM, Evans CL. Comprehensive evaluation of peripheral nerve regeneration in the acute healing phase using tissue clearing and optical microscopy in a rodent model. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4):e94054. doi: 10.1371/journal.pone.0094054. PMID: 24714405; PMCID: PMC3979924.

225. Terzis JK, Smith KJ. Repair of severed peripheral nerves: comparison of the "de Medinaceli" and standard microsuture methods. *Exp Neurol*. 1987 Jun;96(3):672-80. doi: 10.1016/0014-4886(87)90228-7. PMID: 3556204.
226. Sakuma M, Gorski G, Sheu SH, Lee S, Barrett LB, Singh B, Omura T, Latremoliere A, Woolf CJ. Lack of motor recovery after prolonged denervation of the neuromuscular junction is not due to regenerative failure. *Eur J Neurosci*. 2016 Feb;43(3):451-62. doi: 10.1111/ejn.13059. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26332731; PMCID: PMC4738060.
227. Tessier-Lavigne M, Goodman CS. The molecular biology of axon guidance. *Science*. 1996 Nov 15;274(5290):1123-33. doi: 10.1126/science.274.5290.1123. PMID: 8895455.
228. Breau MA, Trembleau A. Chemical and mechanical control of axon fasciculation and defasciculation. *Semin Cell Dev Biol*. 2023 May 15;140:72-81. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.06.014. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35810068.
229. Hursh JB. Conduction velocity and diameter of nerve fibers. *Am J Physiol*. 1939;127:131–9. doi: 10.1152/ajplegacy.1939.127.1.131.
230. Petriv T, Daoud Almhairat RM, Tatarchuk M, Luzan B, Tsymbaliuk J, Tsymbaliuk V. Long-term invasive electrical stimulation of peripheral nerve in the functional recovery of neuromuscular complex in experiment. *International Neurological Journal*. 2023 Sep. 8; 19(4): 109-15. doi: 10.22141/2224-0713.19.4.2023.1008 [Петрів ТІ, Рафт Мохаммад Дауд Альмхайрат, Татарчук ММ, Лузан БМ, Цимбалюк ЮВ, Цимбалюк ВІ. Довготривала інвазивна електростимуляція периферичного нерва у функціональному відновленні нервово-м'язового апарату в експерименті. *International Neurological Journal*. 08, Вересень 2023; 19(4): 109-15. doi: 10.22141/2224-0713.19.4.2023.1008]
231. Gramsbergen A, IJkema-Paassen J, Meek MF. Sciatic nerve transection in the adult rat: abnormal EMG patterns during locomotion by aberrant innervation of hindleg muscles. *Exp Neurol*. 2000 Jan;161(1):183-93. doi: 10.1006/exnr.1999.7233.

232. English AW, Chen Y, Carp JS, Wolpaw JR, Chen XY. Recovery of electromyographic activity after transection and surgical repair of the rat sciatic nerve. *J Neurophysiol.* 2007 Feb;97(2):1127-34. doi: 10.1152/jn.01035.2006.
233. Chen Y, Wang Y, Chen L, Sun C, English AW, Wolpaw JR, Chen XY. H-reflex up-conditioning encourages recovery of EMG activity and H-reflexes after sciatic nerve transection and repair in rats. *J Neurosci.* 2010 Dec 1;30(48):16128-36. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4578-10.2010.
234. Lee B, Koripalli MK, Jia Y, Acosta J, Sendi MSE, Choi Y, Ghovanloo M. An Implantable Peripheral Nerve Recording and Stimulation System for Experiments on Freely Moving Animal Subjects. *Sci Rep.* 2018 Apr 17;8(1):6115. doi: 10.1038/s41598-018-24465-1.
235. Restaino SM, Abliz E, Wachrathit K, Krauthamer V, Shah SB. Biomechanical and functional variation in rat sciatic nerve following cuff electrode implantation. *J Neuroeng Rehabil.* 2014 Apr 23;11:73. doi: 10.1186/1743-0003-11-73.
236. 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. PMID: 24155224.
237. Neirinckx V, Agirman G, Coste C, Marquet A, Dion V, Rogister B, Franzen R, Wislet S. 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.* 2015 Nov 4;6:211. doi: 10.1186/s13287-015-0202-2. Erratum in: *Stem Cell Res Ther.* 2021 Sep 22;12(1):509. doi: 10.1186/s13287-021-02534-z. PMID: 26530515; PMCID: PMC4632651.
238. Shi H, Li X, Yang J, Zhao Y, Xue C, Wang Y, He Q, Shen M, Zhang Q, Yang Y, Ding F. Bone marrow-derived neural crest precursors improve nerve defect repair partially through secreted trophic factors. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Dec 18;10(1):397. doi: 10.1186/s13287-019-1517-1. PMID: 31852510; PMCID: PMC6921427.
239. Moghadasi Boroujeni S, Koontz A, Tseropoulos G, Kerosuo L, Mehrotra P, Bajpai VK, Selvam SR, Lei P, Bronner ME, Andreadis ST. Neural crest stem cells from

human epidermis of aged donors maintain their multipotency in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 2019 Jul 5;9(1):9750. doi: 10.1038/s41598-019-46140-9. PMID: 31278326; PMCID: PMC6611768.

240. Solis-Castro OO, Rivolta MN, Boissonade FM. Neural Crest-Derived Stem Cells (NCSCs) Obtained from Dental-Related Stem Cells (DRSCs): A Literature Review on Current Knowledge and Directions toward Translational Applications. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 28;23(5):2714. doi: 10.3390/ijms23052714. PMID: 35269856; PMCID: PMC8911272.

241. Людина і її мозок [монографія у 3 т.] / В. Цимбалюк, В. Медведєв, 2-ге вид. Вінниця : Нова Книга, 2023. Т.1., 432 с.; Т.2., 448 с., Т.3., 344 с.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Меліков ЗК, Медведєв ВВ. Травма периферичного нерва: молекулярна патофізіологія та перспективи відновного лікування засобами клітинної трансплантації (огляд літератури). Ukr Neurosurg J. 26, Грудень 2023; 29(4): 3-12. <https://theunj.org/article/view/288785> [Melikov ZK, Medvediev VV. Peripheral nerve injury: molecular pathophysiology and prospects for restorative treatment by means of cell transplantation: a literature review. Ukr Neurosurg J. 2023 Dec. 26; 29(4): 3-12. <https://theunj.org/article/view/288785>].

(Особистий внесок здобувача: проведення оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, участь у підготовці біологічного матеріалу для морфологічних досліджень і у забезпеченні подальших гістологічних досліджень витратними засобами, а також у обговоренні отриманих результатів)

2. Меліков ЗК, Медведєв ВВ. Динаміка функціонального індексу сідничного нерва щура після його перетину та після відновлення шляхом епіневральної нейрорафії: власні результати й аналіз літературних даних. Ukr Neurosurg J. 30, Грудень 2024; 30(4): 30-42. <https://theunj.org/article/view/310430> [Melikov ZK, Medvediev VV. The rat's sciatic nerve functional index dynamics after its transection and recovery by means of epineural neurorrhaphy. Ukr Neurosurg J. 2024 Dec. 30; 30(4): 30-42. <https://theunj.org/article/view/310430>].

(Особистий внесок здобувача: проведення оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, участь у підготовці біологічного матеріалу для морфологічних досліджень і у забезпеченні подальших гістологічних досліджень витратними засобами, а також у обговоренні отриманих результатів)

3. Melikov ZK, Rybachuk OA, Medvediev VV. Effect of Stromal Stem Cells' Intrathecal Transplantation on the Course of Experimental Peripheral Nerve Injury. Cytol. Genet. 2025 Feb. 16; 59(1), 36-46. <https://doi.org/10.3103/S0095452725010098>.

(Особистий внесок здобувача: проведення оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, участь у підготовці біологічного матеріалу для морфологічних досліджень і у забезпеченні подальших гістологічних досліджень витратними засобами, а також у обговоренні отриманих результатів)

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Меліков ЗК. Вплив інтратекальної трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин на перебіг відновного процесу при травмі сідничого нерва в експерименті. Сателітний симпозіум «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасціальної ділянки та органу зору»; 2022, Черв 10, Київ, Україна, НМУ імені О.О. Богомольця, <https://doi.org/10.32345/usmyj.supplement.2.2022>.

(Особистий внесок здобувача: проведення оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, участь у підготовці біологічного матеріалу для морфологічних досліджень і у забезпеченні подальших гістологічних досліджень витратними засобами, а також у обговоренні отриманих результатів)

2. Melikov ZK, Rybachuk OA, Medvediev VV. Influence of intrathecal transplantation of multipotent mesenchymal stem cells derived from umbilical artery and multipotent stromal stem cells derived from skin on the course of experimental peripheral nerve injury. Fiziolohichnyi Zhurnal. 2024, Nov 19. Kyiv, Ukraine, Bogomoletz Institute of physiology of the NAS of Ukraine. <http://dx.doi.org/10.15407/fz70.05s.001>.

(Особистий внесок здобувача: проведення оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, участь у підготовці біологічного матеріалу для морфологічних досліджень і у забезпеченні подальших гістологічних досліджень витратними засобами, а також у обговоренні отриманих результатів)

3. Меліков З.К., Медведєв В.В. Динаміка функціонального індексу сідничого нерва щура після його перетину і після відновлення шляхом епіневральної нейрорафії. 2024, Листопад 24, Конференція MedSynergy, Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківський національний медичний університет.
<http://dx.doi.org/10.21802/medsynergy-2024>.

(Особистий внесок здобувача: проведення оперативних втручань, моніторингу функції паретичної кінцівки, участь у підготовці біологічного матеріалу для морфологічних досліджень і у забезпеченні подальших гістологічних досліджень витратними засобами, а також у обговоренні отриманих результатів)

ДОДАТОК Б

Таблиця Б.1 — Усереднені значення SFI усіх тварин експериментальних груп на різних термінах спостереження

Термін спостереження, тиждень	Експериментальні групи		
	Sham	Sect	Raph
4	Me (Q _I –Q _{III}), n=32	Me (Q _I –Q _{III}), n=33	Me (Q _I –Q _{III}), n=33
	–7.6 (–12.38; –4.12)	–79.78 (–89.85; –74.31)	–73.14 (–77.73; –64.2)
8	M±SD, n=24	M±SD, n=25	M±SD, n=26
	–11.03±5.42	–76.35±11.36	–52.97±18.65
12	M±SD, n=18	M±SD, n=19	M±SD, n=19
	–8.8±6	–77.51±10.17	–59.44±13.3
16	M±SD, n=12	M±SD, n=12	M±SD, n=13
	–8.8±4.4	–70.79±11.53	–55.62±13.49
20	M±SD, n=12	M±SD, n=12	M±SD, n=12
	–10.19±8.79	–74.19±8.96	–47.23±11.33
24	Me (Q _I –Q _{III}), n=12	Me (Q _I –Q _{III}), n=12	Me (Q _I –Q _{III}), n=12
	–5.69 (–8.69; –2.74)	–96.48 (–100.0; –76.02)	–48.05 (–58.75; –41.72)

Пояснення до таблиці Б.1. Для термінів 4, 8, 12, 16 та 24 тиж для виявлення статистично значущих відмінностей використовували критерій Крускала-Уоліса і Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь. Для терміну 20 тиж використовували критерій ANOVA і Тьюкі для апостеріорних порівнянь. Інформацію щодо статистичної значущості відмінностей між вибірками наведено у табл. Б.2

Таблиця Б.2 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями SFI усіх тварин експериментальних груп та їхні відмінності в кожний із термінів спостереження

4 тиж (n=98)	Групи	Групи		
		Sham (n=32)	Sect (n=33)	Raph (n=33)
4 тиж (n=98)	Sham (n=32)		$p<0.001$	$p<0.001$
	Sect (n=33)	$p<0.001$		0.002
	Raph (n=33)	$p<0.001$	0.002	
8 тиж (n=75)	Групи	Групи		
		Sham (n=24)	Sect (n=25)	Raph (n=26)
8 тиж (n=75)	Sham (n=24)		<0.001	<0.001
	Sect (n=25)	<0.001		<0.001
	Raph (n=26)	<0.001	<0.001	
12 тиж (n=56)	Групи	Групи		
		Sham (n=18)	Sect (n=19)	Raph (n=19)
12 тиж (n=56)	Sham (n=18)		$p<0.001$	<0.001
	Sect (n=19)	<0.001		<0.001
	Raph (n=19)	<0.001	<0.001	
16 тиж (n=37)	Групи	Групи		
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=13)
16 тиж (n=37)	Sham (n=12)		<0.001	<0.001
	Sect (n=12)	<0.001		0.02
	Raph (n=13)	<0.001	0.02	
20 тиж (n=36)	Групи	Групи		
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=12)
20 тиж (n=36)	Sham (n=12)		<0.001	<0.001
	Sect (n=12)	<0.001		<0.001
	Raph (n=13)	<0.001	<0.001	
24 тиж (n=36)	Групи	Групи		
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=12)
24 тиж (n=36)	Sham (n=12)		<0.001	<0.001
	Sect (n=12)	<0.001		<0.001
	Raph (n=13)	<0.001	<0.001	

Пояснення до таблиці Б.2. На всіх термінах відмінності між групами статистично значущі ($p<0.001$ для всіх термінів). Для термінів 4, 8, 12, 16 та 24 тиж для виявлення статистично значущих відмінностей між групами використовували Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь. Для терміну 20 тиж з цією метою використовували критерій Тьюкі. Червоним кольором виділені пари порівнянь, що статистично значуще відрізняються.

Таблиця Б.3 — Усереднені значення SFI тварин груп **Sham**, **Sect** і **Raph**, яких спостерігали впродовж усіх 24 тиж експерименту

Термін спостереження, тижні	Вибірki експериментальних груп		
	Sham (n = 12)	Sect (n = 12)	Raph (n = 12)
	Me (Q _I –Q _{III})	Me (Q _I –Q _{III})	M±SD
4	–9.58 (–12.34; –8.39)	–79.64 (–90.71; –68.72)	–71.03±11.51
8	–10.35 (–16.22; –7.16)	–77.6 (–82.22; –72.03)	–60.45±11.61
12	–7.55 (–13.24; –3.98)	–77.0 (–82.27; –74.18)	–63.07±12.66
16	–7.94 (–11.79; –6.83)	–68.39 (–80.66; –64.52)	–53.97±12.65
20	–11.94 (–17.78; –1.73)	–71.62 (–81.49; –69.13)	–47.23±11.33
24	–5.56 (–8.59; –2.74)	–96.48 (–100.0; –76.02)	–49.13±13.74

Пояснення до таблиці Б. 3. В групах **Sham** та **Sect** використовувався критерій Фрідмана ($p > 0.05$ і $p < 0.05$ відповідно), а в групі **Raph** критерій гANOVA ($p < 0.001$) — в усіх випадках з поправкою Бонферроні. Інформацію щодо статистичної значущості відмінностей між вибірками наведено у табл. Б.4.

Таблиця Б.4 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями SFI кожної з вибірок, сформованих з тварин, яких неперервно спостерігали протягом 24 тиж експерименту

	Тижні спостереження	Тижні спостереження					
		4	8	12	16	20	24
Sham (n=12)	4		0.79	0.34	0.27	0.47	0.05
	8	0.79		0.74	0.55	0.98	0.15
	12	0.34	0.74		0.73	0.80	0.098
	16	0.27	0.55	0.73		0.68	0.11
	20	0.47	0.98	0.80	0.68		0.18
	24	0.05	0.15	0.098	0.11	0.18	
	Тижні спостереження	Тижні спостереження					
		4	8	12	16	20	24
Sect (n=12)	4		0.35	0.84	0.15	0.36	0.15
	8	0.35		0.58	0.29	0.56	0.09
	12	0.84	0.58		0.04 *	0.35	0.23
	16	0.15	0.29	0.04 *		0.48	0.03 †
	20	0.36	0.56	0.35	0.48		0.06
	24	0.15	0.09	0.23	0.03 †	0.06	
	Тижні спостереження	Тижні спостереження					
		4	8	12	16	20	24
Raph (n=12)	4		0.001 •	0.03 •	0.003 •	0.001 •	0.0005 •
	8	0.001 •		0.32	0.20	0.02 °	0.03 °
	12	0.03 •	0.32		0.11	0.005 §	0.04 §
	16	0.003 •	0.20	0.11		0.13	0.34
	20	0.001 •	0.02 °	0.01 §	0.13		0.73
	24	0.0005 •	0.03 °	0.04 §	0.34	0.73	

Пояснення до таблиці Б 4. Для попарних порівнянь використовували Т-критерій Вілкоксона і критерій Ст'юдента (ті ж самі результати, що й при врахуванні поправки Бонферроні при критерії γ ANOVA або Фрідмана). Червоним кольором виділені пари порівнянь, що статистично значуще відрізняються. Символьні позначення аналогічні тим, що наведено на рис. 3.2.

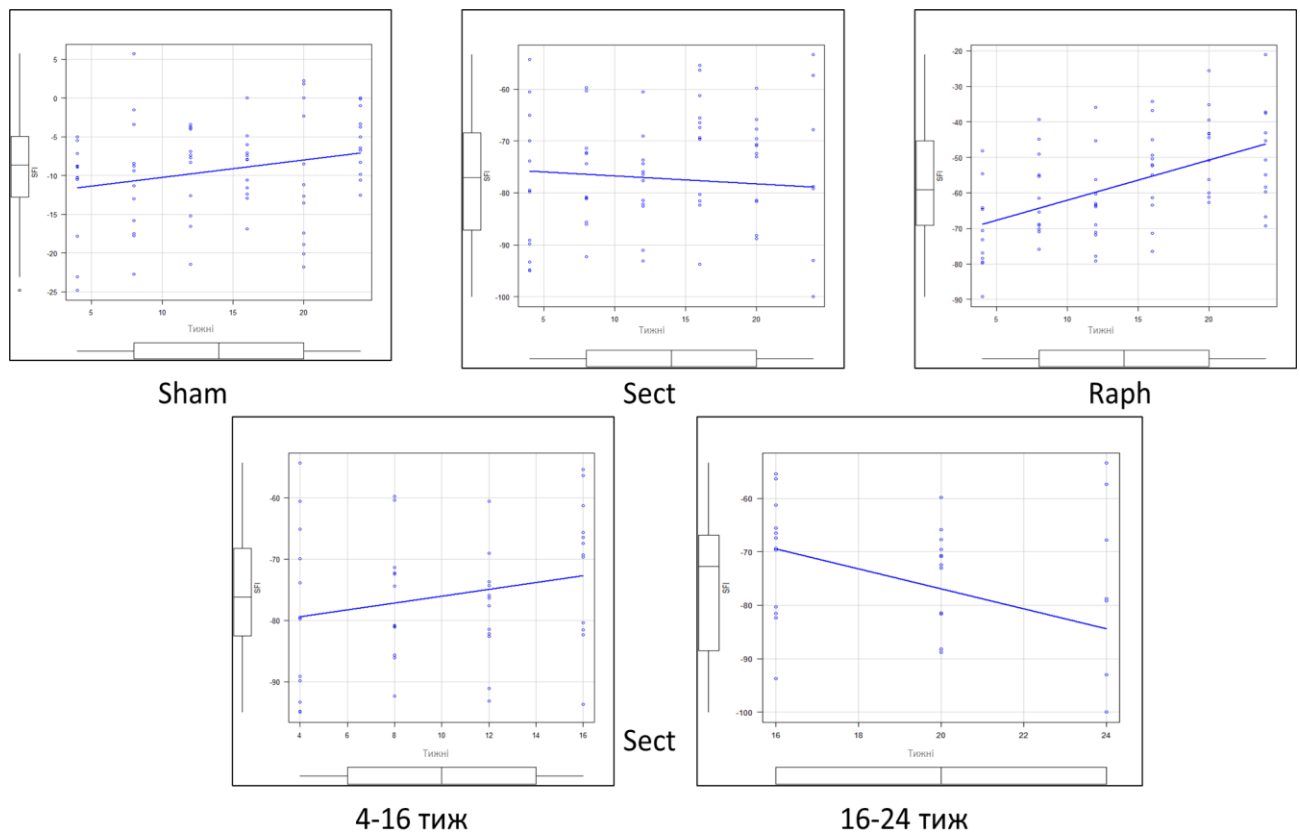


Рисунок Б.1 — Кореляція між індивідуальними значеннями SFI та тривалістю спостереження в експериментальних групах (**Sham** — $n=12$, **Sect** — $n=12$, **Raph** — $n=12$; табл. Б.1).

Значення коефіцієнтів і достовірність кореляції:

верхній ряд зліва направо: група **Sham** — $r=0.24$, 95% ДІ $+0.004 \dots +0.44$, $p<0.05$; група **Sect** — $r=-0.08$, 95% ДІ $-0.31 \dots +0.15$, $p>0.05$; група **Raph** — $r=0.54$, 95% ДІ $+0.35 \dots +0.68$, $p<0.001$.

нижній ряд зліва направо: група **Sect** 4, 8, 12 і 16 тиж спостереження — $r=0.22$, 95% ДІ $-0.07 \dots +0.48$, $p>0.05$; група **Sect** 16, 20 і 24 тиж спостереження — $r_s=-0.4$, $p<0.05$.

Таблиця Б.5 — Величини вибірок експериментальних груп для ЕНМГ-дослідження на кожному з термінів спостереження

Термін виведення тварин з експерименту, тижні	Експериментальні групи			Загальна кількість тварин на кожному окремому терміні спостереження
	Sham	Sect	Raph	
4	8	8	7	23
8	6	6	7	19
12	6	7	6	19
24	12	12	12	36
Загальна кількість тварин по групах	32	33	32	97

Таблиця Б.6 — Усереднені значення амплітуди М-відповіді (мВ) у експериментальних вибірках на кожному з обраних для ЕНМГ-дослідження термінів спостереження. Показники статистичної значущості відмінностей між значеннями вибірок наведено у табл. Б.8 і Б.10.

Термін спостереження, тижні	Вибірки з експериментальних груп		
	Sham Me (Q_I – Q_{III})	Sect Me (Q_I – Q_{III})	Raph Me (Q_I – Q_{III})
4	n = 8	n = 8	n = 7
	9.94 (9.3 ; 13.12)	0.02 (0.01 ; 0.05)	2.73 (2.57 ; 5.73)
8	n = 6	n = 6	n = 7
	8.56 (7.67 ; 9.83)	1.08 (0.68 ; 1.75)	2.6 (1.98 ; 5.66)
12	n = 6	n = 7	n = 6
	9.51 (8.23 ; 9.52)	0.32 (0.27 ; 0.37)	4.41 (3.67 ; 4.89)
24	n = 12	n = 12	n = 12
	10.04 (9.41 ; 11.32)	0.29 (0.13 ; 1.69)	9.88 (9.22 ; 10.4)

Таблиця Б.7 — Усереднені значення латентного періоду М-відповіді (мс) у експериментальних групах на кожному з обраних для ЕНМГ-дослідження терміні спостереження. Показники статистичної значущості відмінностей між значеннями вибірок наведено у табл. Б.9. Альтернативний варіант подання усереднених значень наведено з іншою метою у табл. Б.11.

Термін спостереження, тижні	Вибірki з експериментальних груп		
	Sham Me (Q _I –Q _{III})	Sect Me (Q _I –Q _{III})	Raph Me (Q _I –Q _{III})
4	n = 8	n = 8	n = 7
	1.15 (1.0 ; 1.22)	6.36 (2.85 ; 10.93)	1.1 (1.04 ; 1.16)
8	n = 6	n = 6	n = 7
	0.88 (0.82 ; 1.01)	1.08 (1.03 ; 1.53)	1.27 (1.09 ; 3.0)
12	n = 6	n = 7	n = 6
	0.9 (0.89 ; 0.92)	3.0 (1.75 ; 5.38)	3.08 (3.0 ; 3.5)
24	n = 12	n = 12	n = 12
	0.99 (0.92 ; 1.11)	3.0 (1.75 ; 3.0)	1.0 (0.98 ; 1.44)

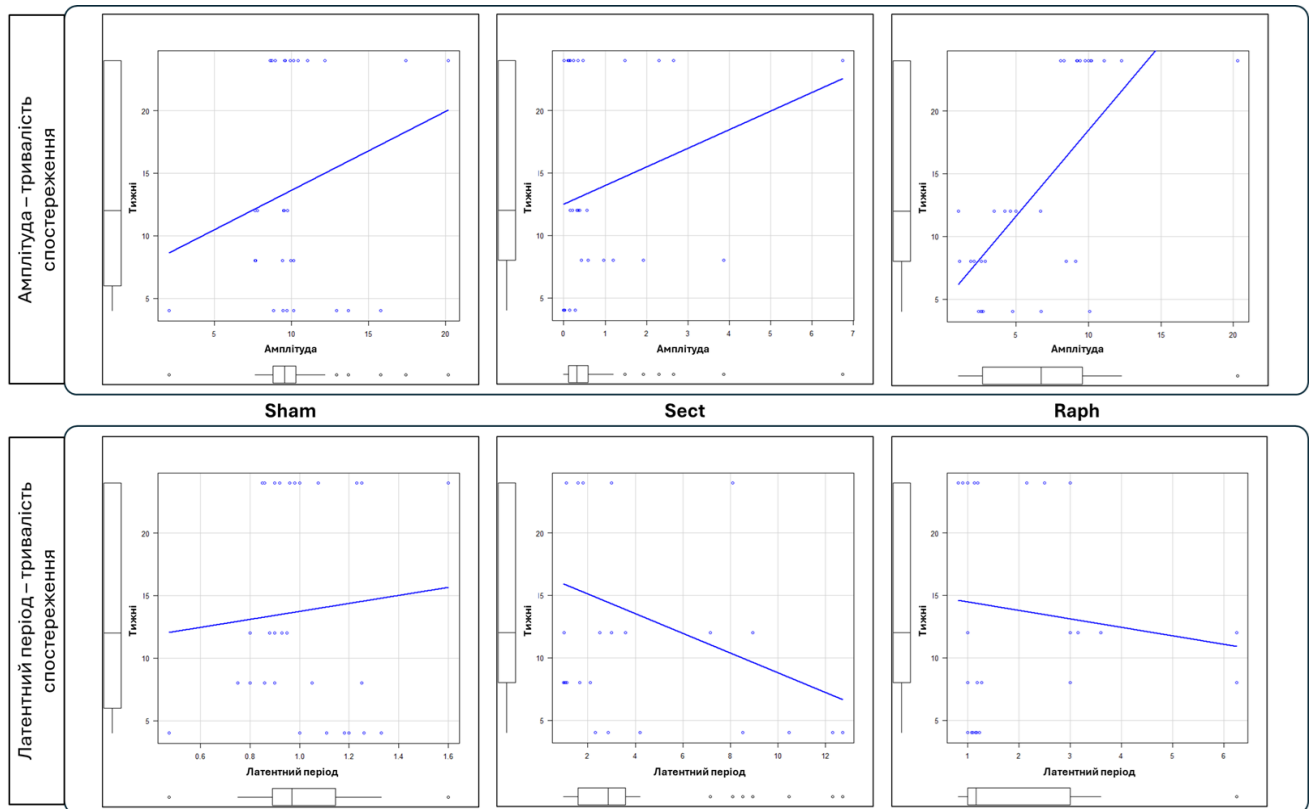


Рисунок Б.2 — Кореляція між індивідуальними значеннями амплітуди (верхній ряд) і латентного періоду (нижній ряд) М-відповіді та тривалістю спостереження у експериментальних групах (**Sham** — $n=32$, **Sect** — $n=33$, **Raph** — $n=32$; див. табл. Б.5).

Значення коефіцієнтів і достовірність кореляції:

верхній ряд зліва направо: група **Sham** — $r_s=+0.14$, $p>0.05$; група **Sect** — $r_s=+0.32$, $p>0.05$; група **Raph** — $r_s=+0.65$, $p<0.001$;

нижній ряд зліва направо: група **Sham** — $r=+0.08$, 95% ДІ $-0.28 \dots +0.42$, $p>0.05$; група **Sect** — $r_s=-0.17$, $p>0.05$; група **Raph** — $r_s=-0.15$, $p>0.05$.

Таблиця Б.8 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями амплітуди М-відповіді вибірок кожної експериментальної групи на різних термінах ЕНМГ-дослідження

Вибірki групи Sham (n=32)	Термін спостереження, тижні	Термін спостереження, тижні			
		4 (n=8)	8 (n=6)	12 (n=6)	24 (n=12)
	4 (n=8)		0.57	0.65	1
	8 (n=6)	0.57		0.98	0.22
	12 (n=6)	0.65	0.98		0.17
					0.04 ‡
	4 (n=12)	1	0.22	0.17	
				0.04 ‡	
Вибірki групи Sect (n=33)	Термін спостереження, тижні	Термін спостереження, тижні			
		4 (n=8)	8 (n=6)	12 (n=7)	24 (n=12)
	4 (n=8)		0.01 *	0.01 *	0.04 *
	8 (n=6)	0.01 *		0.02 †	0.5
	12 (n=7)	0.01 *	0.02 †		1
	24 (n=12)	0.04 *	0.5	1	
Вибірki групи Raph (n=32)	Термін спостереження, тижні	Термін спостереження, тижні			
		4 (n=7)	8 (n=7)	12 (n=6)	24 (n=12)
	4 (n=7)		0.9	1	0.02 §
	8 (n=7)	0.9		0.94	0.007 §
	12 (n=6)	1	0.94		0.004 §
	24 (n=12)	0.02 §	0.007 §	0.004 §	

Пояснення до табл. Б.8. В усіх попарних порівняннях використовували критерій Стіла-Двасса. Окремо позначено (‡) той випадок, у якому відмінності, встановлені методом порівняння двох непов'язаних груп і методом порівняння трьох і більше непов'язаних груп, були протилежними:

‡ — різниця між значеннями амплітуди в 12 та 24 тиж в групі **Sham** суттєва ($p < 0.05$; критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні).

Червоним кольором виділено пари порівнянь, для яких виявлено статистично значущу різницю. Наведені у таблиці позначки аналогічні тим, що використано у рис. 3.3

Таблиця Б.9 — Показники статистичної достовірності (p) відмінностей між значеннями латентного періоду М-відповіді вибірок кожної експериментальної групи на різних термінах ЕНМГ-дослідження

Вибірki групи Sham (n=32)	Термін спостереження, тижні	Термін спостереження, тижні			
		4 (n=8)	8 (n=6)	12 (n=6)	24 (n=12)
	4 (n=8)		0.49	0.09 0.02 ‡	0.65
	8 (n=6)	0.49		1	0.58
	12 (n=6)	0.09 0.02 ‡	1		0.2
	24 (n=12)	0.65	0.58	0.2	
Вибірki групи Sect (n=33)	Термін спостереження, тижні	Термін спостереження, тижні			
		4 (n=8)	8 (n=6)	12 (n=7)	24 (n=12)
	4 (n=8)		0.01 *	0.50	0.18 0.046 **
	8 (n=6)	0.01 *		0.39	0.049 †
	12 (n=7)	0.50	0.39		0.97
	24 (n=12)	0.18 0.046 **	0.049 †	0.97	
Вибірki групи Raph (n=32)	Термін спостереження, тижні	Термін спостереження, тижні			
		4 (n=7)	8 (n=7)	12 (n=6)	24 (n=12)
	4 (n=7)		0.45	0.14 0.005 □	0.93
	8 (n=7)	0.45		0.60	0.31
	12 (n=6)	0.14 0.005 □	0.60		0.04 §
	24 (n=12)	0.93	0.31	0.04 §	

Пояснення до таблиці Б.9. В усіх попарних порівняннях використовувався критерій Стіла-Двасса. Окремо позначено (‡, **, □) ті випадки, у яких відмінності, встановлені методом порівняння двох непов'язаних груп і методом порівняння трьох і більше непов'язаних груп, були протилежними:

‡ — різниця між значеннями в термінах 4 та 12 тиж в групі **Sham** суттєва ($p < 0.05$; критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні);

** — різниця між значеннями в термінах 4 та 24 тиж в групі **Sect** суттєва ($p < 0.05$; критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні);

□ — різниця між значеннями в термінах 4 та 12 тиж в групі **Raph** суттєва ($p < 0.05$; критерій Ст'юдента для непов'язаних груп).

Червоним кольором виділено пари порівнянь, для яких виявлено статистично значущу різницю. Наведені у таблиці позначки аналогічні тим, що використано у рис. 3.4

Таблиця Б.10 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями амплітуди М-відповіді вибірок трьох експериментальних груп на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження

	Вибірка групи	Вибірка групи		
		Sham (n=8)	Sect (n=8)	Raph (n=7)
4 тиж (n=23)	Sham (n=8)		0.002 ●	0.09
				0.04 **
	Sect (n=8)	0.002 ●		0.003 °
	Raph (n=7)	0.09	0.003 °	
		0.04 **		
	Вибірка групи	Вибірка групи		
		Sham (n=6)	Sect (n=6)	Raph (n=7)
8 тиж (n=19)	Sham (n=6)		0.01 α	0.08
				0.04 □
	Sect (n=6)	0.01 α		0.15
	Raph (n=7)	0.08	0.15	
		0.04 □		
	Вибірка групи	Вибірка групи		
		Sham (n=6)	Sect (n=7)	Raph (n=6)
12 тиж (n=19)	Sham (n=6)		0.007 X	0.01 Y
				0.007 Z
	Sect (n=7)	0.007 X		
	Raph (n=6)	0.01 Y	0.007 Z	
	Вибірка групи	Вибірка групи		
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=12)
24 тиж (n=36)	Sham (n=12)		0.0001 A	0.90
				0.0001 B
	Sect (n=12)	0.0001 A		
	Raph (n=12)	0.90	0.0001 B	

Пояснення до табл. Б.10. В усіх попарних порівняннях використовувався критерій Стіла-Двасса. Окремо позначено (**, □) ті випадки, у яких відмінності, встановлені методом порівняння двох непов'язаних груп і методом порівняння трьох і більше непов'язаних груп, були протилежними:

** — відмінність між значеннями амплітуди М-відповіді вибірок **Sham** і **Raph** в терміні 4 тиж істотна ($p < 0.05$; критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні);

□ — відмінність між значеннями амплітуди М-відповіді вибірок **Sham** і **Raph** в терміні 8 тиж істотна ($p < 0.05$; критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні).

Червоним кольором виділено пари порівнянь, для яких виявлено статистично значущу різницю. Наведені у таблиці позначки аналогічні тим, що використано у рис. 3.3

Таблиця Б.11 — Середні значення латентного періоду М-відповіді (мс) у вибірках експериментальних груп, наведені у математичній формі, необхідній для міжгрупових порівнянь на кожному окремому терміні виконання ЕНМГ-дослідження. Альтернативний варіант подання наведено у табл. Б.7.

Термін спостереження, тиждень	Експериментальні групи		
	Sham	Sect	Raph
4	Me (Q _I –Q _{III}), n = 8	Me (Q _I –Q _{III}), n = 8	Me (Q _I –Q _{III}), n = 7
	1.15 (1.0 ; 1.22)	6.36 (2.85 ; 10.93)	1.1 (1.04 ; 1.16) ° ^Δ
8	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6	Me (Q _I –Q _{III}), n = 7
	0.88 (0.82 ; 1.01)	1.08 (1.03 ; 1.53)	1.27 (1.09 ; 3.0)
12	M±SD, n = 6	M±SD, n = 7	M±SD, n = 6
	0.89±0.05	3.89±3.05	3.33±1.69
24	Me (Q _I –Q _{III}), n = 12	Me (Q _I –Q _{III}), n = 12	Me (Q _I –Q _{III}), n = 12
	0.99 (0.92 ; 1.11)	3.0 (1.75 ; 3.0)	1.0 (0.98; 1.44)

Пояснення до табл. Б.11. Для виявлення статистично значущих відмінностей використовували критерій Крускала-Уоліса і Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь. Інформацію щодо статистичної значущості відмінностей між вибірками наведено у табл. Б.12

Таблиця Б.12 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями латентного періоду М-відповіді вибірок трьох експериментальних груп на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження

4 тиж (n=23)	Вибірк а групи	Вибірка групи		
		Sham (n=8)	Sect (n=8)	Raph (n=7)
	Sham (n=8)		0.002 ●	0.89
	Sect (n=8)	0.002 ●		0.003 °
	Raph (n=7)	0.89	0.003 °	
8 тиж (n=19)	Вибірк а групи	Вибірка групи		
		Sham (n=6)	Sect (n=6)	Raph (n=7)
	Sham (n=6)		0.18	0.06
	Sect (n=6)	0.18		0.58
	Raph (n=7)	0.06	0.58	
12 тиж (n=19)	Вибірк а групи	Вибірка групи		
		Sham (n=6)	Sect (n=7)	Raph (n=6)
	Sham (n=6)		0.007 X	0.01 Y
	Sect (n=7)	0.007 X		1
	Raph (n=6)	0.01 Y	1	
24 тиж (n=36)	Вибірк а групи	Вибірка групи		
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=12)
	Sham (n=12)		<0.001 A	0.66
	Sect (n=12)	<0.001 A		0.007 B
	Raph (n=12)	0.66	0.007 B	

Пояснення до табл. Б.12. В усіх попарних порівняннях використовувався критерій Стіла-Двасса. Окремо позначено (+) той випадок, у якому відмінності, встановлені методом порівняння двох непов'язаних груп і методом порівняння трьох і більше непов'язаних груп, були протилежними:

+ — відмінність між значеннями амплітуди М-відповіді вибірок **Sham** і **Raph** в терміні 8 тиж істотна ($p < 0.05$; критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні).

Червоним кольором виділено пари порівнянь, для яких виявлено статистично значущу різницю. Наведені у таблиці позначки аналогічні тим, що використано у рис. 3.4.

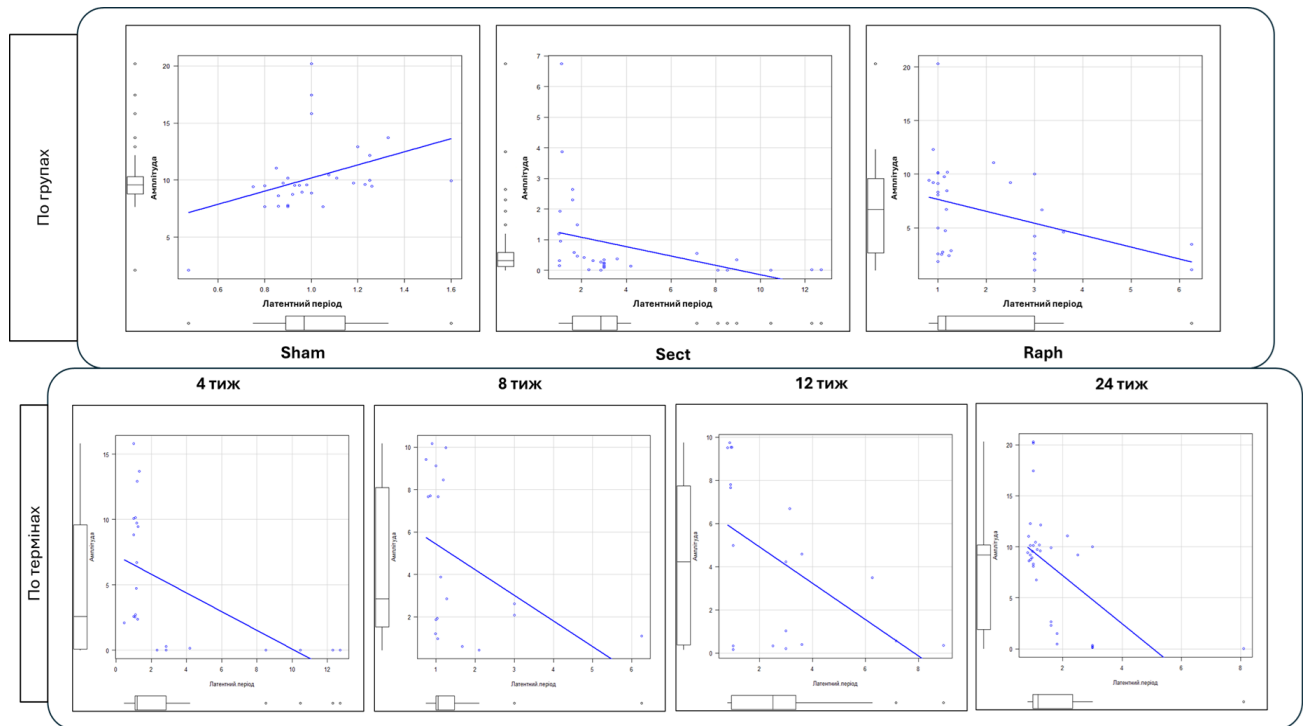


Рисунок Б.3 — Кореляція між значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді в кожній експериментальній групі на всіх термінах ЕНМГ-дослідження загалом (верхній ряд; **Sham** — $n=32$, **Sect** — $n=33$, **Raph** — $n=32$; табл. Б.5) і для усіх експериментальних груп загалом на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження (нижній ряд; **4 тиж** — $n=23$, **8 тиж** — $n=19$, **12 тиж** — $n=19$, **24 тиж** — $n=36$; табл. Б.5).

Значення коефіцієнтів і достовірність кореляції:

верхній ряд зліва направо: група **Sham** — $r=+0.38$, 95% ДІ $+0.03 \dots +0.64$, $p<0.05$; група **Sect** — $r_s=-0.66$, $p<0.001$; група **Raph** — $r_s=-0.41$, $p<0.05$;

нижній ряд зліва направо: термін **4 тиж** — $r_s=-0.62$, $p<0.01$; термін **8 тиж** — $r_s=-0.47$, $p<0.05$; термін **12 тиж** — $r_s=-0.57$, $p<0.05$; термін **24 тиж** — $r_s=-0.55$, $p<0.001$.

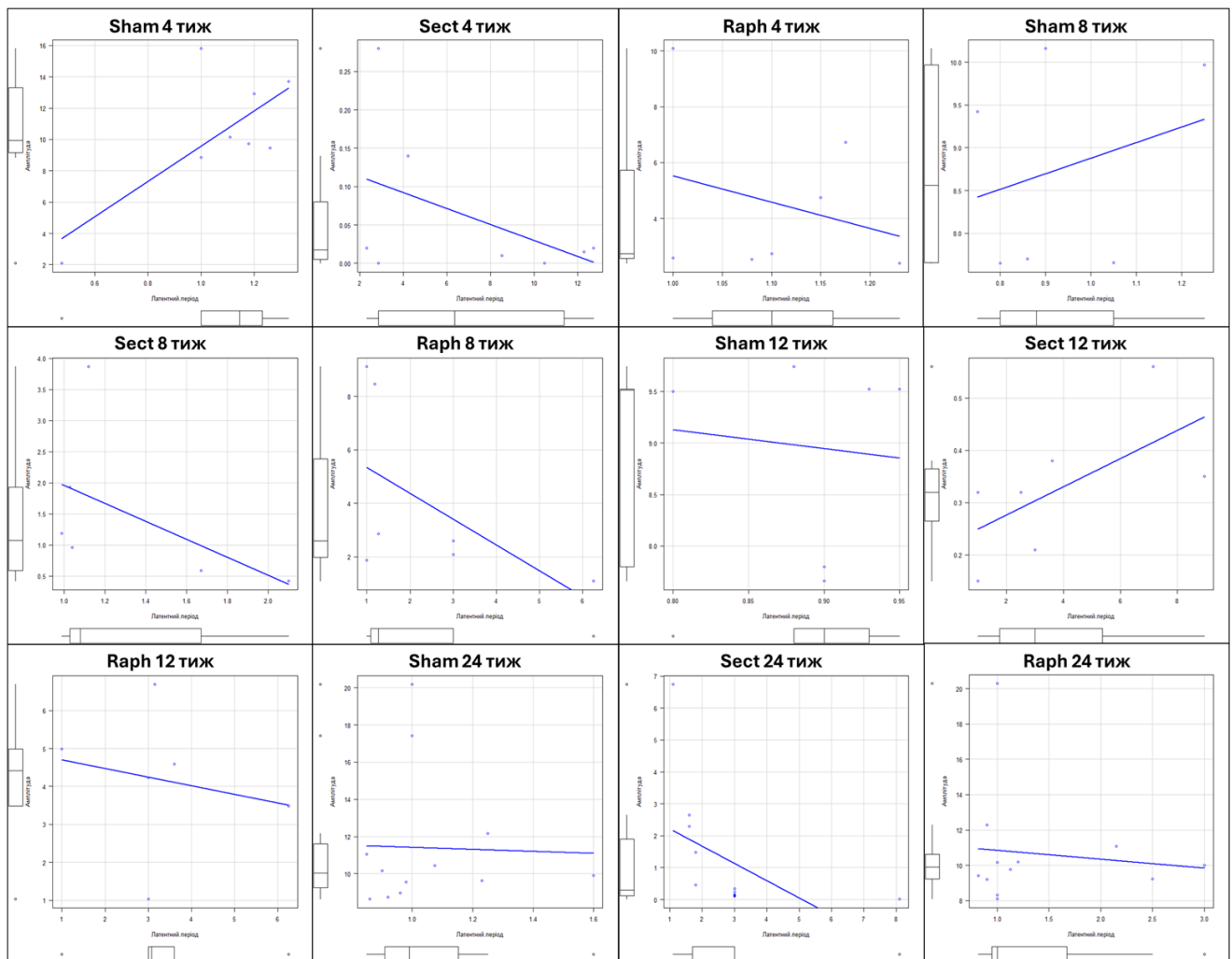


Рисунок Б.4 — Кореляція між значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді в експериментальних вибірках в різні терміни спостереження. Розміри вибірок кожної групи наведено у табл. Б.5.

Значення коефіцієнтів і достовірність кореляції:

верхній ряд зліва направо: **Sham** 4 тиж (n=8) — $r=+0.73$, 95% ДІ $+0.04...+0.95$, $p<0.05$; **Sect** 4 тиж (n=8) — $r=-0.47$, 95% ДІ $-0.88...+0.36$, $p>0.05$; **Raph** 4 тиж (n=7) — $r=-0.28$, 95% ДІ $-0.85...+0.6$, $p>0.05$; **Sham** 8 тиж (n=6) — $r=+0.28$, 95% ДІ $-0.69...+0.89$, $p>0.05$;

середній ряд зліва направо: **Sect** 8 тиж (n=6) — $r=-0.52$, 95% ДІ $-0.94...+0.51$, $p>0.05$; **Raph** 8 тиж (n=7) — $r_s=-0.55$, $p>0.05$; **Sham** 12 тиж (n=6) — $r=-0.1$, 95% ДІ $-0.84...+0.77$, $p>0.05$; **Sect** 12 тиж (n=7) — $r=+0.63$, 95% ДІ $-0.24...+0.94$, $p>0.05$;

нижній ряд зліва направо: **Raph** 12 тиж (n=6) — $r=-0.21$, 95% ДІ $-0.87...+0.73$, $p>0.05$; **Sham** 24 тиж (n=12) — $r_s=+0.34$, $p>0.05$; **Sect** 24 тиж (n=12) — $r_s=-0.93$, $p<0.001$; **Raph** 24 тиж (n=12) — $r_s=+0.12$, $p>0.05$.

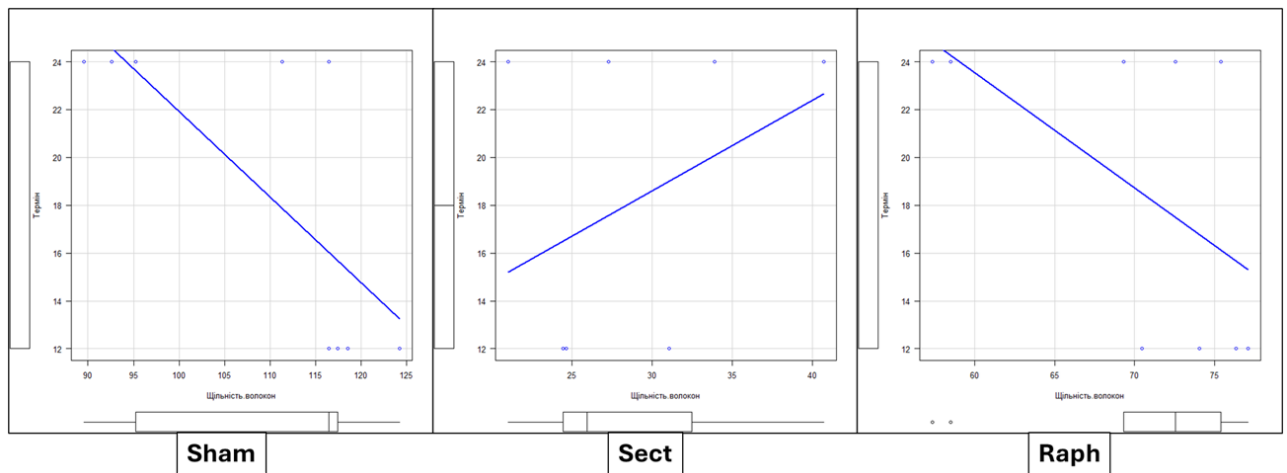


Рисунок Б.5 — Кореляція між значеннями щільності нервових волокон в дистальних відділах та тривалістю спостереження в експериментальних групах (**Sham** — $n=9$, **Sect** — $n=8$, **Raph** — $n=9$; див. табл. Б.16): група **Sham** — $r = -0.74$, 95% ДІ $-0.94 \dots -0.14$, $p < 0.05$; група **Sect** — $r = +0.38$, 95% ДІ $-0.44 \dots +0.86$, $p > 0.05$; група **Raph** — $r_s = -0.61$, $p > 0.05$.

Таблиця Б.13 — Щільність нервових волокон (од/500 мкм) у проксимальній, центральній і дистальній частинах нерва на 12 тиж спостереження

Експериментальна вибірка	Досліджуваний фрагмент нерва		
	Проксимальна частина	Центральна частина / неврома	Дистальна частина
Sham	Mean±SD, $n=4$		
	119.2±3.5		
Sect	Me (Q _I -Q _{III}), $n=7$	Me (Q _I -Q _{III}), $n=7$	Me (Q _I -Q _{III}), $n=4$
	98.3 (91.4; 99.9) * [†]	51.5 (34.6; 60.3) * [°]	24.5 (24.5; 26.2) ^{†°}
Raph	Mean±SD, $n=6$	Mean±SD, $n=6$	Mean±SD, $n=4$
	103.5±3.8 ^{X, Y}	64.0±5.8 ^{X, Z}	74.5±3.0 ^{Y, Z}

Умовні позначення, використані у табл. Б.13:

* — відмінність значень щільності нервових волокон для проксимальної та центральної частини нерва у вибірці **Sect** статистично значуща ($p < 0.01$, критерій Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь);

[†] — відмінність значень щільності нервових волокон для проксимальної та дистальної частини нерва у вибірці **Sect** статистично значуща ($p < 0.05$, критерій Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь);

[°] — відмінність значень щільності нервових волокон для центральної та дистальної частини нерва у вибірці **Sect** статистично значуща ($p < 0.05$, критерій Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь);

^X — відмінність значень щільності нервових волокон для проксимальної частини нерва та невроми у вибірці **Raph** статистично значуща ($p < 0.001$, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

^Y — відмінність значень щільності нервових волокон для проксимальної та дистальної частини нерва у вибірці **Raph** статистично значуща ($p < 0.001$, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

^z — відмінність значень щільності нервових волокон для невроми та дистальної частини нерва у вибірці **Raph** статистично значуща ($p < 0.01$, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь). Символьні позначення аналогічні тим, що наведено на рис. 3.6, А.

Таблиця Б.14 — Міжгрупові відмінності за величиною щільності нервових волокон (од/500 мкм) у досліджуваних фрагментах нерва на 12 тиж спостереження

Експериментальна вибірка	Досліджуваний фрагмент нерва		
	Проксимальна частина, Mean±SD	Центральна частина / неврома, Ме (Q _I -Q _{III})	Дистальна частина, Ме (Q _I -Q _{III})
Sham	n=4		
	118.0 (117.2; 120.0) ^{А, В, 1, 2} АБО 119.2±3.5 ^{αβ}		
Sect	n=7	n=7	n=4
	96.5±5.4 ^{αγ}	51.5 (34.6; 60.3) ^А	24.5 (24.4; 26.2) ^{1, 3}
Raph	n=6	n=6	n=4
	103.5±3.8 ^{βγ}	62.7 (60.0; 66.1) ^В	75.2 (73.2; 76.5) ^{2, 3}

Умовні позначення, використані у табл. Б.14:

Для показників проксимальної частини нерва:

^α — відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Sect** статистично значуща ($p < 0.001$, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

^β — відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Raph** статистично значуща ($p < 0.001$, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

^γ — відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sect** і **Raph** статистично значуща ($p < 0.05$, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь).

Для показників центральної частини нерва:

^А — відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Sect** статистично значуща ($p < 0.05$, критерій Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь);

^В — відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Raph** статистично значуща ($p < 0.05$, критерій Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь).

Для показників дистальної частини нерва:

¹ — відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Sect** статистично значуща ($p < 0.05$, критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні);

² — відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Raph** статистично значуща ($p < 0.001$, критерій Ст'юдента для непов'язаних груп);

³ — відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sect** і **Raph** статистично значуща ($p < 0.05$, критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні).

Символьні позначення аналогічні тим, що наведено на рис. 3.6, А.

Таблиця Б.15 — Міжгрупові відмінності за величиною щільності нервових волокон (од/500 мкм) в дистальному фрагменті нерва на 24 тиж спостереження

Вибірка експериментальної групи	Mean±SD
Sham	n=5
	101.1±12.0 * [†]
Sect	n=4
	30.7±8.5 * [°]
Raph	n=5
	66.6±8.2 [†] [°]

Умовні позначення, використані у табл. Б.15:

* відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Sect** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

[†] відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Raph** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

[°] відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках **Sect** і **Raph** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь).

Символьні позначення аналогічні тим, що наведено на рис. 3.6, В.

Таблиця Б.16 — Відмінності за величиною щільності нервових волокон (од/500 мкм) в дистальному фрагменті нерва на 12 і 24 тиж спостереження

Експериментальна вибірка	Термін спостереження	
	12 тиж	24 тиж
Sham, Mean±SD	n=4	n=5
	119.2±3.5 §	101.1±12.0 §
Sect, Me (Q _I -Q _{III})	n=4	n=4
	24.5 (24.4; 26.2)	30.6 (25.7; 35.6)
Raph, Mean±SD	n=4	n=5
	74.5±3.0	66.6±8.2

Умовне позначення, використане у табл. Б.16:

§ — відмінність значень щільності нервових волокон у вибіці **Sham** через 12 і 24 тиж статистично значуща (p<0.05, критерій Ст'юдента для непов'язаних груп).

Символьне позначення аналогічне тому, який наведений на рис. 3.6, В.

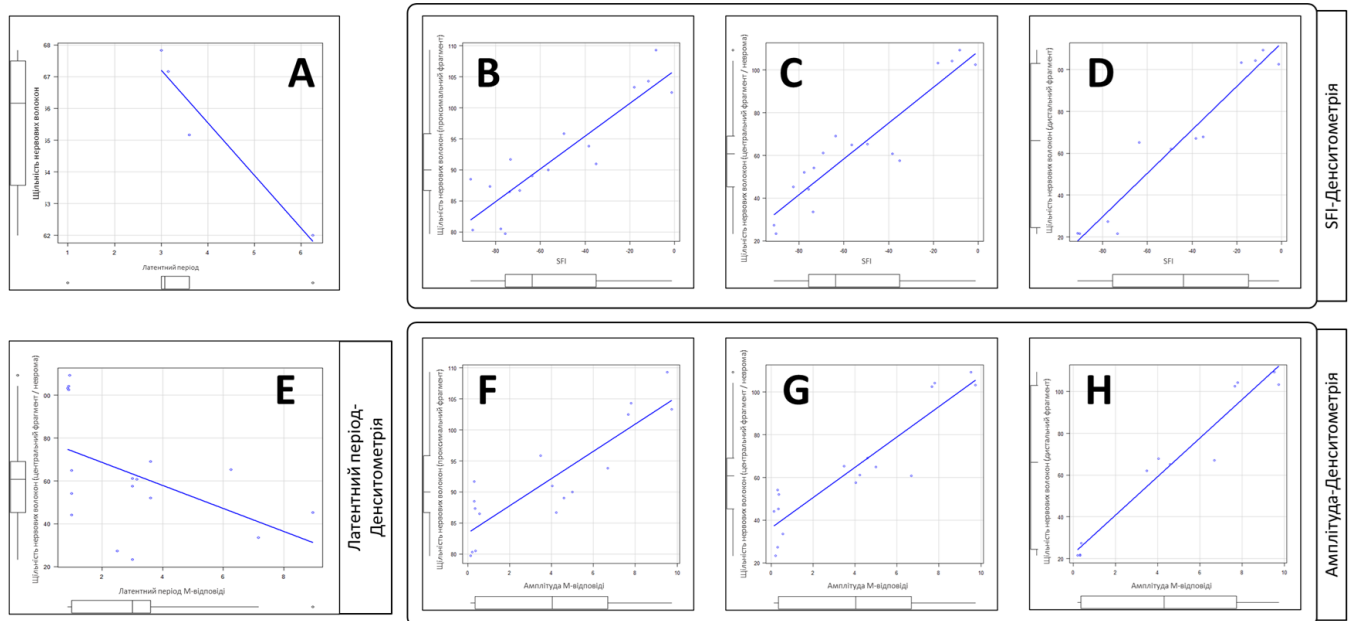


Рисунок Б.6 — Приклади статистично значущої кореляції між індивідуальними значеннями аналізованих величин у вибірці групи **Raph** і у межах когорти, сформованої з тварин вибірок трьох експериментальних груп (**Sham, Sect, Raph**) через 12 тиж після основного втручання. Значення показників наведено у одиницях, використовуваних у цій роботі.

А — сильна негативна кореляція між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді та щільністю нервових волокон у дистальній частині травмованого сідничного нерва у вибірці **Raph** ($r = -0.96$, 95% ДІ $-1.00 \dots -0.01$; $p < 0.05$).

В, С і D — сильна позитивна кореляція між індивідуальними значеннями SFI та щільності нервових волокон у проксимальній частині (**В**, $r = +0.90$, 95% ДІ $+0.73 \dots +0.96$; $p < 0.001$), центральній частині чи невромі (**С**, $r = +0.92$, 95% ДІ $+0.80 \dots +0.97$; $p < 0.001$) та дистальній частині нерва (**D**, $r = +0.97$, 95% ДІ $+0.88 \dots +0.99$; $p < 0.001$) за результатами об'єднаної когорти тварин.

Е — середньої сили негативна кореляція між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді та щільності нервових волокон у центральній частині нерва чи невромі ($r_s = -0.50$; $p < 0.05$) за результатами об'єднаної когорти тварин.

Ф, G і H — сильна позитивна кореляція між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді та щільності нервових волокон у проксимальній частині (**Ф**, $r = +0.87$, 95% ДІ $+0.67 \dots +0.95$; $p < 0.001$), центральній частині чи невромі (**G**, $r = +0.92$, 95% ДІ $+0.78 \dots +0.97$; $p < 0.001$) та дистальній частині нерва (**H**, $r = +0.97$, 95% ДІ $+0.90 \dots +0.99$; $p < 0.001$).

ДОДАТОК В

Таблиця В.1 — Середні значення SFI тварин груп **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA**, яких спостерігали впродовж усіх 24 тиж експерименту

Термін спостереження, тижні	Вибірki експериментальних груп		
	Phys (n = 13)	DrSC (n = 15)	MSC-UA (n = 16)
	Me (Q_I–Q_{III})	M±SD	M±SD
4	–77.85 (–87.4; –70.9) *	–66.46±12.32 °	–59.19±12.4 •
8	–73.38 (–80.65; –39.13)	–52.16±16.08 °§	–44.02±12.76 • ^Δ
12	–69.6 (–77.35; –57.85) * †	–44.86±19.18 °	–35.89±12.4 • ^Δ
16	–62.63 (–64.15; –47.12) *	–47.11±15.68 °	–41.49±11.11 • [□]
20	–59.78 (–65.65; –48.78) * †	–40.96±13.97 °	–33.31±11.81 • ^{Δ □}
24	–60.31 (–65.81; –52.06) *	–41.74±15.34 °§	–34.3±11.48 • ^Δ

Пояснення до табл. В.1.

В групах **DrSC** та **MSC** використовувався критерій гANOVA ($p < 0.001$ в обох випадках), а в групі **Phys** критерій Фрідмана ($p < 0.05$) — в усіх випадках з урахуванням поправки Бонферроні. Інформацію щодо статистичної значущості відмінностей у межах пар порівнюваних вибірок наведено у табл. В.2. Використані у табл. В.2 символи актуальні і для цієї таблиці.

Таблиця В.2 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями SFI кожної з вибірок, сформованих з тварин, яких неперервно спостерігали протягом 24 тиж експерименту

Phys (n=13)	Тижні спостереження	Тижні спостереження					
		4	8	12	16	20	24
	4		0.38	0.02 *	<0.001 *	<0.001 *	0.02 *
	8	0.38		1	0.5	0.19	0.69
	12	0.02 *	1		0.08	0.01 †	0.16
	16	<0.001 *	0.5	0.08		0.83	0.45
	20	<0.001 *	0.19	0.01 †	0.83		0.39
	24	0.02 *	0.69	0.16	0.45	0.39	
DrSC (n=15)	Тижні спостереження	Тижні спостереження					
		4	8	12	16	20	24
	4		0.002 °	<0.001°	0.002 °	<0.001 °	<0.001 °
	8	0.002 °		0.18	0.31	0.08	0.008 §
	12	<0.001 °	0.18		0.66	0.52	0.58
	16	0.002 °	0.31	0.66		0.19	0.17
	20	<0.001 °	0.08	0.52	0.19		0.86
	24	<0.001 °	0.008 §	0.58	0.17	0.86	
MSC-UA (n=16)	Тижні спостереження	Тижні спостереження					
		4	8	12	16	20	24
	4		0.002 ●	<0.001●	<0.001 ●	<0.001 ●	<0.001 ●
	8	0.002 ●		0.02 Δ	0.40	0.02 Δ	0.046 Δ
	12	<0.001 ●	0.02 Δ		0.07	0.40	0.67
	16	<0.001 ●	0.40	0.07		0.03 □	0.10
	20	<0.001 ●	0.02 Δ	0.40	0.03 □		0.75
	24	<0.001 ●	0.046 Δ	0.67	0.10	0.75	

Пояснення до табл. В.2. Для попарних порівнянь використовували Т-критерій Вілкоксона і критерій Ст'юдента. При врахуванні поправки Бонферроні, критерію гANOVA або Фрідмана результати аналогічні. Червоним кольором виділені пари порівнянь, що статистично значуще відрізняються. Значення символічних приміток актуальні і для рис. 4.1.

Таблиця В.3 — Усереднені значення SFI усіх експериментальних тварин груп **Phys**, **DrSC** і **MSC-UA** в кожний із термінів спостереження

Термін спостереження, тижні	Експериментальні групи		
	Phys	DrSC	MSC-UA
4	Me (Q_I – Q_{III}), n=31	Me (Q_I – Q_{III}), n=17	Me (Q_I – Q_{III}), n=16
	–77.85 (–86.65; –68.3)	–64.43 (–72.26; –57.75)	–60.4 (–68.14; –48.69)
8	M ±SD, n=25	M ±SD, n=17	M ±SD, n=16
	–62.32±19.14	–53.87±18.49	–44.02±12.76
12	M ±SD, n=19	M ±SD, n=17	M ±SD, n=16
	–64.76±14.91	–46.05±18.28	–35.89±12.4
16	M ±SD, n=13	M ±SD, n=17	M ±SD, n=16
	–55.73±13.74	–48.7±15.42	–41.49±11.11
20	M ±SD, n=13	M ±SD, n=15	M ±SD, n=16
	–56.52±12.71	–40.96±13.97	–33.31±11.81
24	Me (Q_I – Q_{III}), n=13	Me (Q_I – Q_{III}), n=15	Me (Q_I – Q_{III}), n=16
	–60.31 (–65.81; –52.06)	–42.48 (–52.16; –34.73)	–32.74 (–42.64; –26.44)

Пояснення до табл. В.3. Для термінів 4, 8, 12, 16 та 24 тиж для виявлення статистично значущих відмінностей використовували критерій Крускала-Уоліса і Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь. Для терміну 20 тиж використовували критерій ANOVA і Тьюкі для апостеріорних порівнянь. Інформацію щодо статистичної значущості відмінностей між вибірками наведено у табл. В.4.

Таблиця В.4 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями SFI усіх тварин усіх експериментальних груп на кожному із термінів спостереження

	Групи	Групи					
		Sham (n=32)	Sect (n=33)	Raph (n=33)	Phys (n=31)	DrSC (n=17)	MSC-UA (n=16)
4 тиж (n=162)	Sham (n=32)	див. табл. Б.2			<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *
	Sect (n=33)				0.70	0.005 †	<0.001 †
	Raph (n=33)				0.39	0.92	0.11 0.01 A
	Phys (n=31)	<0.001 *	0.70	0.39		0.11 0.01 B	0.002 +
	DrSC (n=17)	<0.001 *	0.005 †	0.92	0.11 0.01 B		0.77
	MSC-UA (n=16)	<0.001 *	<0.001 †	0.11 0.01 A	0.002 +	0.77	
8 тиж (n=133)	Групи	Групи					
		Sham (n=24)	Sect (n=25)	Raph (n=26)	Phys (n=25)	DrSC (n=17)	MSC-UA (n=16)
	Sham (n=24)	див. табл. Б.2			<0.001 °	<0.001 °	<0.001 °
	Sect (n=25)				0.04 §	0.005 §	<0.001 §
	Raph (n=26)				0.53	1	0.42
	Phys (n=25)	<0.001 °	0.04 §	0.53		0.56	0.02 ●
	DrSC (n=17)	<0.001 °	0.005 §	1	0.56		0.77
	MSC-UA (n=16)	<0.001 °	<0.001 §	0.42	0.02 ●	0.77	
12 тиж (n=108)	Групи	Групи					
		Sham (n=18)	Sect (n=19)	Raph (n=19)	Phys (n=19)	DrSC (n=17)	MSC-UA (n=16)
	Sham (n=18)	див. табл. Б.2			<0.001 Δ	<0.001 Δ	<0.001 Δ
	Sect (n=19)				<0.001 □	<0.001 □	<0.001 □
	Raph (n=19)				0.92	0.18 0.02 C	<0.001 ‡
	Phys (n=19)	<0.001 Δ	<0.001 □	0.92		0.08 0.002 C	<0.001 ***
	DrSC (n=17)	<0.001 Δ	<0.001 □	0.18 0.02 C	0.08 0.002 C		0.4
	MSC-UA (n=16)	<0.001 Δ	<0.001 □	<0.001 ‡	<0.001 ***	0.4	
16 тиж (n=83)	Групи	Групи					
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=13)	Phys (n=13)	DrSC (n=17)	MSC-UA (n=16)
	Sham (n=12)	див. табл. Б.2			<0.001 α	<0.001 α	<0.001 α
	Sect (n=12)				0.12	0.004 β	<0.001 β
	Raph (n=13)				1	0.86	0.07 0.005 D
	Phys (n=13)	<0.001 α	0.12	1		0.75	0.06 0.005 D
	DrSC (n=17)	<0.001 α	0.004 β	0.86	0.75		0.6324
	MSC-UA (n=16)	<0.001 α	<0.001 β	0.07 0.005 D	0.06 0.005 D	0.63	

Продовження таблиці В.4

	Групи	Групи					
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=12)	Phys (n=13)	DrSC (n=15)	MSC-UA (n=16)
20 тиж (n=80)	Sham (n=12)	див. табл. Б.2			0 γ	0 γ	<0.001 γ
	Sect (n=12)				0.004 δ	0 δ	0 δ
	Raph (n=13)				0.35	0.73	0.03 ϵ
	Phys (n=13)	0 γ	0.004 δ	0.35		0.009 η	<0.001 η
	DrSC (n=15)	0 γ	0 δ	0.73	0.009 η		0.45
	MSC-UA (n=16)	<0.001 γ	0 δ	0.03 ϵ	<0.001 η	0.45	
24 тиж (n=80)	Групи	Групи					
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=12)	Phys (n=13)	DrSC (n=15)	MSC-UA (n=16)
	Sham (n=12)	див. табл. Б.2			<0.001 θ	<0.001 θ	<0.001 θ
	Sect (n=12)				0.049 λ	<0.001 λ	<0.001 λ
	Raph (n=13)				0.4	0.72	0.1
	Phys (n=13)	<0.001 θ	0.049 λ	0.4		0.046 μ	0.003 μ
	DrSC (n=15)	<0.001 θ	<0.001 λ	0.72	0.046 μ		0.66
	MSC-UA (n=16)	<0.001 θ	<0.001 λ	0.1	0.003 μ	0.66	

Пояснення до табл. В.4. На всіх термінах існує істотна різниця між вказаними вибірками на загальному рівні $p < 0.001$ для всіх термінів спостереження: для термінів 4, 8, 12, 16 та 24 тиж для виявлення статистично значущих відмінностей між групами використовували Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь; для терміну 20 тиж з цією метою використовували критерій Тьюкі. Окремо позначено (А, В, С, D, Е) ті випадки, у яких відмінності, встановлені методом порівняння двох непов'язаних груп і методом порівняння трьох і більше непов'язаних груп, були протилежними:

А — відмінність між значеннями SFI вибірок **Raph** і **MSC-UA** на терміні 4 тиж істотна ($p < 0.05$, критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні);

В — відмінність між значеннями SFI вибірок **Phys** і **DrSC** на терміні 4 тиж істотна ($p < 0.05$, критерій Ст'юдента для непов'язаних груп);

С — відмінність між значеннями SFI вибірок **DrSC** і **Raph** та **DrSC** і **Phys** на терміні 12 тиж істотна ($p < 0.05$ та $p < 0.01$ у відповідних парах, критерій Ст'юдента для непов'язаних груп в обох парах);

D — відмінність між значеннями SFI вибірок **MSC-UA** і **Raph** та **MSC-UA** і **Phys** на терміні 16 тиж істотна ($p < 0.01$, критерій Ст'юдента для непов'язаних груп в обох парах);

Е — відмінність між значеннями SFI вибірок **MSC-UA** та **Raph** на терміні 24 тиж істотна ($p < 0.01$, критерій Ст'юдента для непов'язаних груп в обох парах).

Червоним кольором виділені пари порівнянь, для яких встановлено статистично значущу різницю. Значення інших символічних приміток актуальні і для рис. 4.2.

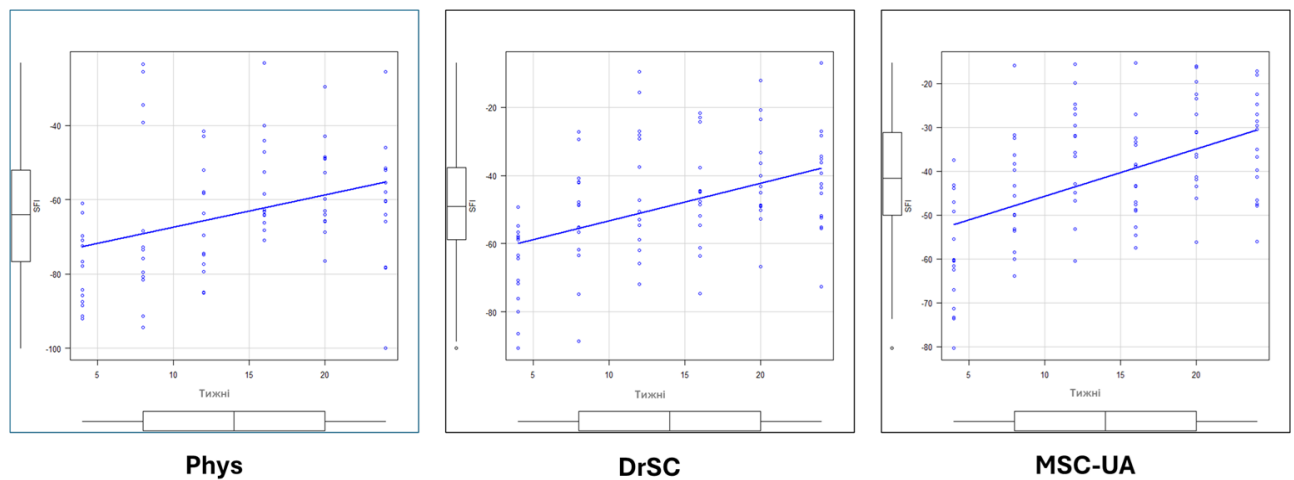


Рисунок В.1 — Кореляція між значеннями SFI та тривалістю спостереження у тварин, яких спостерігали протягом 24 тиж (вибірка групи **Phys** — $n=13$, вибірка групи **DrSC** — $n=15$, вибірка групи **MSC-UA** — $n=16$; див. табл. В.1).

Зліва направо:

вибірка групи **Phys** — $r=+0.34$, 95% довірчий інтервал (ДІ) $+0.13 \dots +0.52$, $p<0.01$;

вибірка групи **DrSC** — $r=+0.44$, 95% ДІ $+0.25 \dots +0.59$, $p<0.001$;

вибірка групи **MSC-UA** — $r=+0.50$, 95% ДІ $+0.34 \dots +0.64$, $p<0.001$.

Таблиця В.5 — Величини вибірок експериментальних груп для ЕНМГ-дослідження на кожному з термінів спостереження

Термін виведення тварин з експерименту, тиждень	Експериментальні групи						Загальна кількість тварин в окремий термін спостереження
	Sham	Sect	Raph	Phys	DrSC	MSC-UA	
4	8	8	7	6			29
8	6	6	7	6			25
12	6	7	6	6			25
24	12	12	12	13	15	16	80
Загальна кількість тварин	32	33	32	31	15	16	159

Таблиця В.6 — Середні значення амплітуди (мВ) і латентного періоду М-відповіді (мс) у вибірках групи **Phys**. Інформацію щодо статистичної значущості відмінностей між вибірками наведено у табл. В.7.

Тривалість спостереження, тижні	Амплітуда М-відповіді, мВ Me (Q _I –Q _{III})	Латентний період М-відповіді, мс Me (Q _I –Q _{III})
4	n = 6	n = 6
	1.88 (1.45 ; 2.45)	1.4 (1.23; 1.69)
8	n = 6	n = 6
	3.88 (3.44 ; 4.39)	1.05 (1.0 ; 1.15)
12	n = 6	n = 6
	6.1 (5.38 ; 6.73)	1.07 (1.0 ; 1.26)
24	n = 13	n = 13
	9.37 (7.81 ; 11.63)	1.12 (1.0 ; 1.25)

Таблиця В.7 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді у різних часових вибірках групи **Phys**.

	Тижні спостереження	Тижні спостереження			
		4 (n=6)	8 (n=6)	12 (n=6)	24 (n=13)
Амплітуда М-відповіді (n=31)	4 (n=6)		0.11 0.02 °	0.03 *	0.005 *
	8 (n=6)	0.11 0.02 °		0.16	0.03 †
	12 (n=6)	0.03 *	0.16		0.067 0.047 •
	24 (n=13)	0.005 *	0.03 †	0.07 0.047 •	
	Тижні спостереження	Тижні спостереження			
		4 (n=6)	8 (n=6)	12 (n=6)	24 (n=13)
Латентний період М-відповіді (n=31)	4 (n=6)		0.21	0.57	0.47
	8 (n=6)	0.21		0.97	0.67
	12 (n=6)	0.57	0.97		0.98
	24 (n=13)	0.47	0.67	0.98	

Пояснення до табл. В.7. В усіх попарних порівняннях використовувався критерій Стіла-Двасса. Окремими позначками виділені відмінності, які методом порівняння двох непов'язаних груп мали протилежний результат відповідним їм відмінностям, результати яких були виявлені методом порівняння трьох і більше непов'язаних груп:

- ° — різниця між значеннями амплітуди в 4 та 8 тиж суттєва ($p < 0.05$; критерій Ст'юдента для непов'язаних груп);
- — різниця між значеннями амплітуди в 12 та 24 тиж суттєва ($p < 0.05$; критерій Ст'юдента для непов'язаних груп).

Червоним кольором виділені пари порівнянь, для значень яких виявлено статистично достовірну відмінність. Значення інших символічних приміток актуальні і для рис. 4.3.

Таблиця В.8 — Середні значення амплітуди М-відповіді (мВ) у вибірках експериментальних груп на різних термінах ЕНМГ-дослідження. Інформацію щодо статистичної значущості відмінностей між вибірками на кожному з термінів ЕНМГ-дослідження наведено у табл. В.9.

Тривалість спостереження, тижні	Експериментальні групи					
	Sham	Sect	Raph	Phys	DrSC	MSC-UA
4	Me (Q _I –Q _{III}), n = 8	Me (Q _I –Q _{III}), n = 8	Me (Q _I –Q _{III}), n = 7	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6	No data	No data
	9.94 (9.3; 1.11)	0.02 (0.01; 0.05)	2.73 (2.57; 5.73)	1.88 (1.45; 2.45)		
8	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6	Me (Q _I –Q _{III}), n = 7	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6		
	8.56 (7.67; 9.83)	1.08 (0.68; 1.75)	2.6 (1.98; 5.66)	3.57 (3.44; 4.39)		
12	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6	Me (Q _I –Q _{III}), n = 7	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6		
	9.51 (8.23; 9.52)	0.32 (0.27; 0.37)	4.41 (3.67; 4.89)	6.1 (5.38; 6.73)		
24	Me (Q _I –Q _{III}), n = 12	Me (Q _I –Q _{III}), n = 12	Me (Q _I –Q _{III}), n = 12	Me (Q _I –Q _{III}), n = 13	Me (Q _I –Q _{III}), n = 15	Me (Q _I –Q _{III}), n = 16
	10.04 (9.41; 11.32)	0.29 (0.13; 1.69)	9.88 (7.81; 10.4)	9.37 (7.81; 11.63)	8.34 (7.34; 10.94)	13.28 (10.54; 19.04)

Таблиця В.9 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями амплітуди М-відповіді вибірок різних експериментальних груп на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження.

4 тиж (n=29)	Групи	Phys (n=6)	див. табл. Б.10				
	Sham (n=8)	0.03 σ					
	Sect (n=8)	0.01 σ					
	Raph (n=7)	0.14 0.04 +					
8 тиж (n=25)	Групи	Phys (n=6)					
	Sham (n=6)	0.02 ω					
	Sect (n=6)	0.11 0.009 τ					
	Raph (n=7)	0.66					
12 тиж (n=25)	Групи	Phys (n=6)					
	Sham (n=6)	002 φ					
	Sect (n=7)	0.01 φ					
	Raph (n=6)	0.29					
24 тиж (n=80)	Групи	Групи					
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=12)	Phys (n=13)	DrSC (n=15)	MSC-UA (n=16)
	Sham (n=12)	див. табл. Б.10			0.88	0.46	0.37
	Sect (n=12)				0.0006 ‡	0.0003 ‡	0.0002 ‡
	Raph (n=12)				0.97	0.75	0.19 0.02 M
	Phys (n=13)	0.88	0.0006 ‡	0.97		0.99	0.18 0.0196 M
	DrSC (n=15)	0.46	0.0003 ‡	0.75	0.99		0.2 0.02 M
	MSC-UA (n=16)	0.37	0.0002 ‡	0.19 0.02 M	0.18 0.02 M	0.2 0.02 M	

Пояснення до табл. В.9. В усіх попарних порівняннях використовувався критерій Стіла-Двасса. Позначками виділено відмінності, які методом порівняння двох непер'язаних груп мали протилежні результати відповідним їм відмінностям, результати яких були виявлені методом порівняння трьох і більше непер'язаних груп:

+ — відмінність між значеннями амплітуди М-відповіді вибірок груп **Phys** і **Raph** через 4 тиж після основного втручання достовірна ($p < 0.05$, критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні);

— — відмінність між значеннями амплітуди М-відповіді вибірок груп **Phys** і **Sect** через 8 тиж після основного втручання достовірна ($p < 0.01$, критерій Ст'юдента для непер'язаних груп);

M — відмінність між значеннями амплітуди М-відповіді вибірки групи **MSC-UA** і вибірок груп **Raph**, **Phys** і **DrSC** через 24 тиж після основного втручання істотна ($p < 0.05$, критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні для всіх пар порівняння).

Червоним кольором виділені пари порівнянь, для значень яких виявлено статистично достовірну відмінність. Значення інших символічних приміток актуальні і для рис. 4.3.

Таблиця В.10 — Середні значення латентного періоду М-відповіді (мс) у вибірках експериментальних груп на різних термінах ЕНМГ-дослідження. Інформацію щодо статистичної значущості відмінностей між вибірками наведено у табл. В.11.

Тривалість спостереження, тижні	Експериментальні групи					
	Sham	Sect	Raph	Phys	DrSC	MSC-UA
4	Me (Q _I –Q _{III}), n = 8	Me (Q _I –Q _{III}), n = 8	Me (Q _I –Q _{III}), n = 7	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6		
	1.15 (1.0; 1.22)	6.36 (2.85; 10.93)	1.1 (1.04; 1.16)	1.4 (1.23; 1.69)		
8	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6	Me (Q _I –Q _{III}), n = 7	Me (Q _I –Q _{III}), n = 6		
	0.88 (0.82; 1.01)	1.08 (1.03; 1.53)	1.27 (1.09; 3.0)	1.05 (1.0; 1.15)		
12	Mean±SD, n = 6	Mean±SD, n = 7	Mean±SD, n = 6	Mean±SD, n = 6		
	0.89±0.05	3.89±3.05	3.33±1.69	1.13±0.16		
24	Me (Q _I –Q _{III}), n = 12	Me (Q _I –Q _{III}), n = 12	Me (Q _I –Q _{III}), n = 12	Me (Q _I –Q _{III}), n = 13	Me (Q _I –Q _{III}), n = 15	Me (Q _I –Q _{III}), n = 16
	0.99 (0.92; 1.11)	3.0 (1.75; 3.0)	1.0 (0.98; 1.44)	1.12 (1.0; 1.25)	1.15 (1.0; 1.53)	1.04 (1.0; 1.19)

Таблиця В.11 — Показники статистичної значущості (p) відмінностей між значеннями латентного періоду М-відповіді вибірок різних експериментальних груп на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження

4 тиж (n=29)	Групи	Phys (n=6)	див. табл. Б.12				
	Sham (n=8)	0.27					
	Sect (n=8)	0.01 *					
	Raph (n=7)	0.25					
8 тиж (n=25)	Групи	Phys (n=6)					
	Sham (n=6)	0.47					
	Sect (n=6)	0.92					
	Raph (n=7)	0.29					
12 тиж (n=25)	Групи	Phys (n=6)					
	Sham (n=6)	0.02 †					
	Sect (n=7)	0.29					
	Raph (n=6)	0.12 0.0099 +					
24 тиж (n=80)	Групи	Групи					
		Sham (n=12)	Sect (n=12)	Raph (n=12)	Phys (n=13)	DrSC (n=15)	MSC-UA (n=16)
	Sham (n=12)	див. табл. Б.12			0.26	0.11	0.43
	Sect (n=12)				0.03 M	0.01 M	
	Raph (n=12)				0.004 ‡	0.004 ‡	0.0007 ‡
	Phys (n=13)	0.26 0.03 M	0.004 ‡	0.95		0.99	0.90
	DrSC (n=15)	0.11 0.01 M	0.004 ‡	0.92	1		0.77
	MSC-UA (n=16)	0.43	0.0007 ‡	0.90	0.90	0.77	

Пояснення до табл. В.11. В усіх попарних порівняннях використовувався критерій Стіла-Двасса. Позначками виділені відмінності, які методом порівняння двох непов'язаних груп мали протилежні результати відповідним їм відмінностям, результати яких були виявлені методом порівняння трьох і більше непов'язаних груп:

+ — відмінність між значеннями латентного періоду М-відповіді вибірок груп **Phys** і **Raph** через 12 тиж після основного втручання достовірна ($p < 0.01$; критерій Ст'юдента для непов'язаних груп);

M — відмінність між значеннями латентного періоду М-відповіді вибірки групи **Sham** і вибірок груп **Phys** чи **DrSC** через 24 тиж після основного втручання ($p < 0.05$ для пари **Sham** і **Phys**; $p < 0.01$ для пари **Phys** і **DrSC**; критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні для обох пар).

Червоним кольором виділені пари порівнянь, для значень яких виявлено статистично достовірну відмінність. Значення інших символічних приміток актуальні і для рис. 4.4.

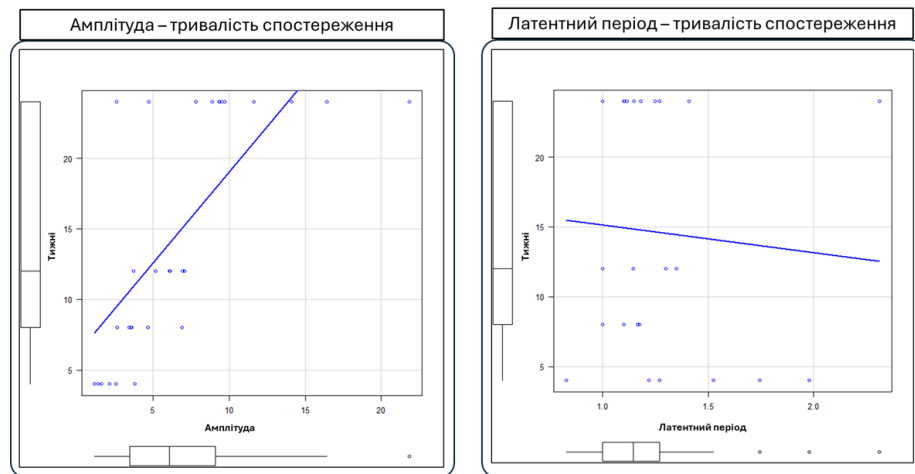


Рисунок В.2 — Кореляція між значеннями амплітуди (ліворуч) чи латентного періоду (праворуч) М-відповіді та тривалістю спостереження в експериментальній групі **Phys** ($n=31$; див. табл. В.5). Ліворуч — $r_s = 0.82$, $p < 0.001$. Праворуч — $r_s = -0.12$, $p > 0.05$. Значення показників наведено у одиницях, використовуваних у цій роботі.

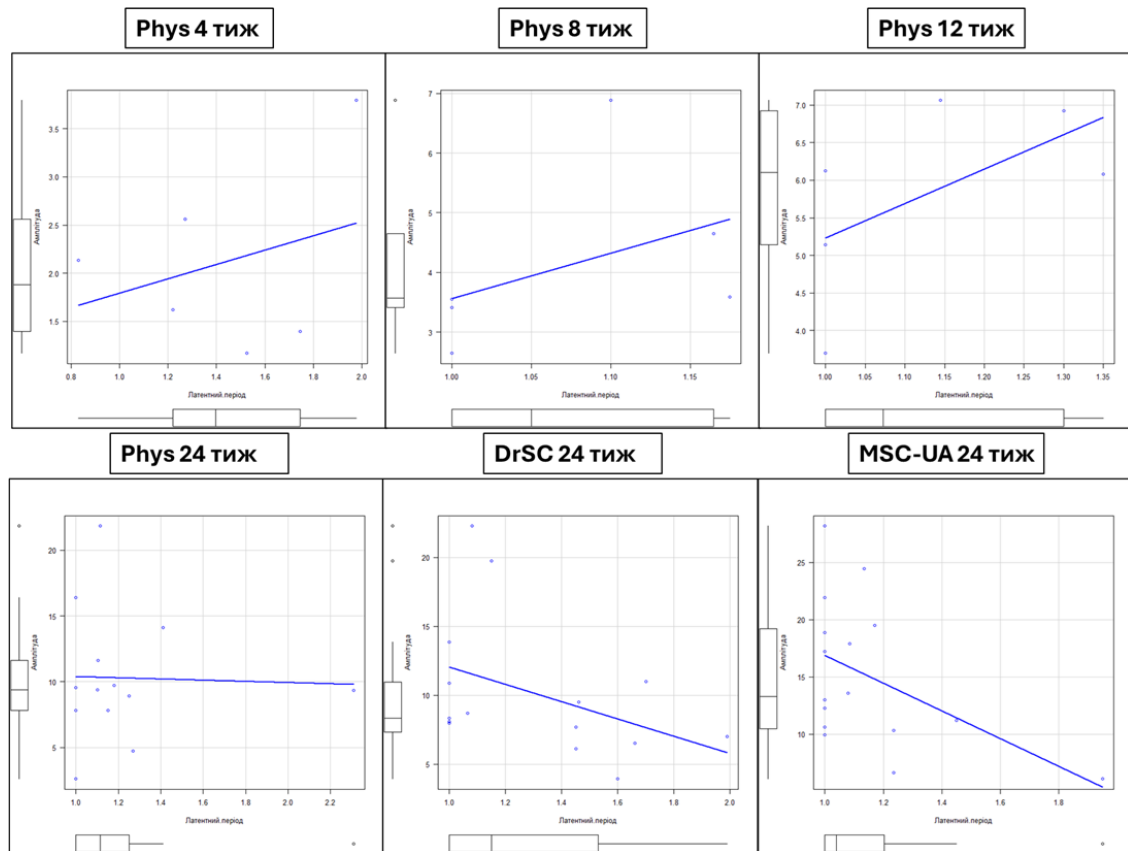


Рисунок В.3 — Кореляція між значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді в експериментальних групах в різні терміни спостереження. Кількість тварин на кожному з термінів у кожній із груп наведено у табл. В.5. Значення показників наведено у одиницях, використовуваних у цій роботі.

Верхній ряд зліва направо: **Phys** (4 тиж, $n=6$) — $r = +0.32$, 95% ДІ – $0.67...+0.9$, $p>0.05$; **Phys** (8 тиж, $n=6$) — $r = +0.43$, 95% ДІ – $-0.59...+0.92$, $p>0.05$; **Phys** (12 тиж, $n=6$) — $r = +0.59$, 95% ДІ – $-0.43...+0.95$, $p>0.05$.

Нижній ряд зліва направо: **Phys** (24 тиж, $n=13$) — $r = -0.03$, 95% ДІ – $-0.57...+0.53$, $p>0.05$; **DrSC** (24 тиж, $n=15$) — $r_s = -0.36$, $p>0.05$; **MSC-UA** (24 тиж, $n=16$) — $r = +0.48$, 95% ДІ – $-0.79...+0.03$, $p>0.05$.

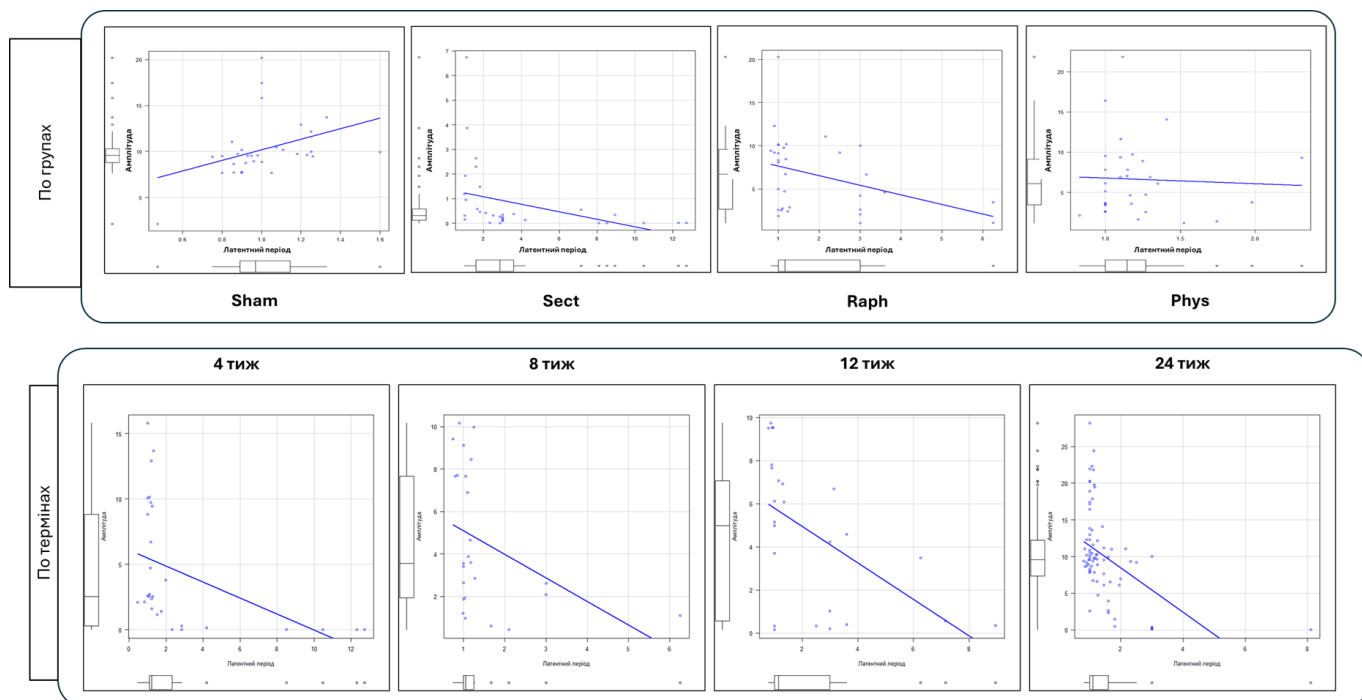


Рисунок В.4 — Кореляція між індивідуальними значеннями амплітуди і латентного періоду М-відповіді, виявлена при поєднанні вибірок експериментальних груп у когорти. Значення показників наведено у одиницях, використовуваних у цій роботі.

Верхній ряд: кореляції, виявлені при поєднанні індивідуальних значень ЕНМГ-показників тварин усіх часових вибірок кожної окремо розглядуваної експериментальної групи (**Sham** — $n=32$, **Sect** — $n=33$, **Raph** — $n=32$, **Phys** — $n=31$; див. табл. В.5); значущості кореляцій: група **Sham** — $r_s = +0.38$, 95% ДІ $+0.03 \dots +0.64$, $p < 0.05$; група **Sect** — $r_s = -0.66$, $p < 0.001$; група **Raph** — $r_s = -0.41$, $p < 0.05$; **Phys** — $r_s = -0.01$, $p > 0.05$.

Нижній ряд: кореляції, виявлені при поєднанні індивідуальних значень ЕНМГ-показників тварин вибірок усіх експериментальних груп на кожному окремо розглядуваному терміні ЕНМГ-дослідження (**4 тиж** — $n=29$, **8 тиж** — $n=25$, **12 тиж** — $n=25$, **24 тиж** — $n=80$; див. табл. В.5); значущості кореляцій: **4 тиж** — $r_s = -0.66$, $p < 0.001$; **8 тиж** — $r_s = -0.42$, $p < 0.05$; **12 тиж** — $r_s = -0.64$, $p < 0.001$; **24 тиж** — $r_s = -0.45$, $p < 0.001$.

Таблиця В.12 — Відмінності величини щільності нервових волокон (од/500 мкм) у дистальному фрагменті нерва у вибірках п'яти груп через 24 тиж після основного втручання

Експериментальна вибірка	Mean±SD
Sham	n=5
	101.1±12.0 ^{†•§+}
Sect	n=4
	30.7±8.5 ^{*°‡+}
Raph	n=5
	66.6±8.2 ^{‡§}
DrSC	n=4
	69.0±5.6 ^{*†}
MSC-UA	n=5
	70.0±5.4 ^{°•}

Умовні позначення у табл. В.12.

* — різниця значень щільності нервових волокон у вибірках **Sect** і **DrSC** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

† — різниця значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **DrSC** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

° — різниця значень щільності нервових волокон у вибірках **Sect** і **MSC-UA** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

• — різниця значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **MSC-UA** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

‡ — різниця значень щільності нервових волокон у вибірках **Sect** і **Raph** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

§ — різниця значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Raph** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

+ — різниця значень щільності нервових волокон у вибірках **Sham** і **Sect** статистично значуща (p<0.001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь).

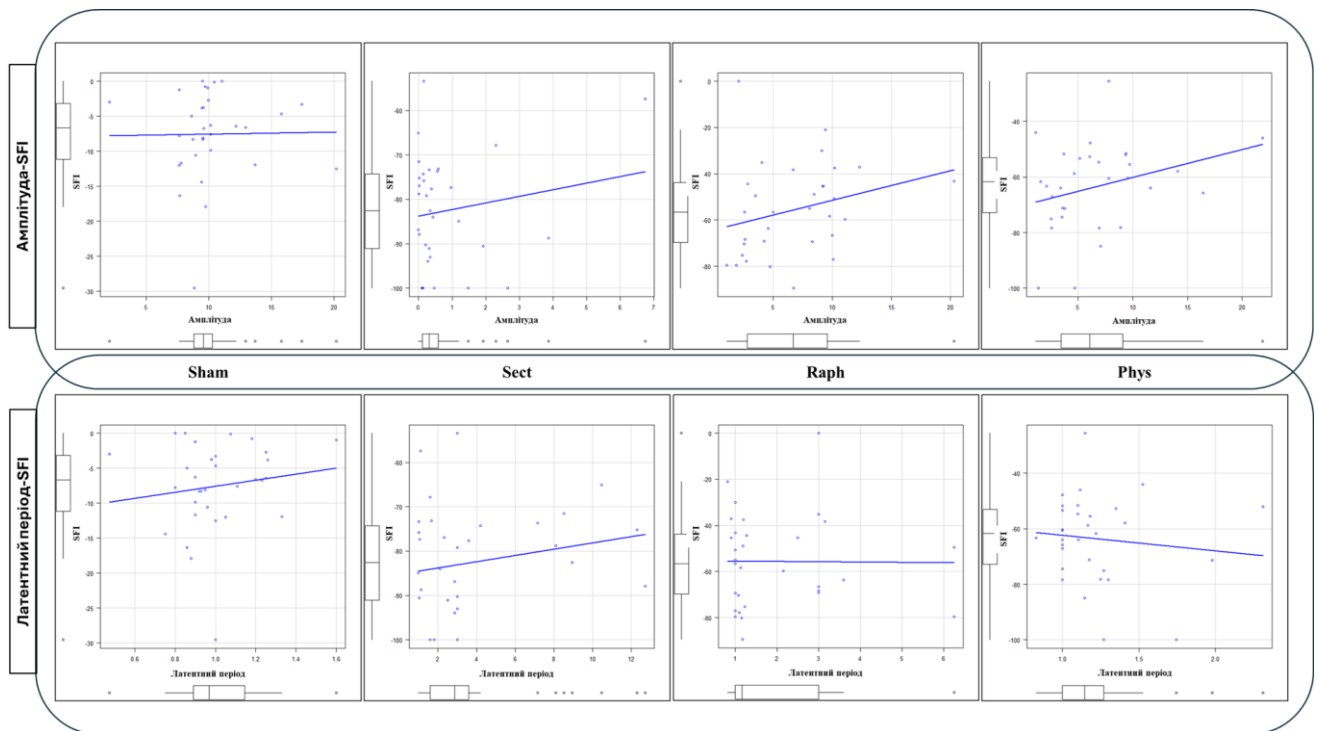


Рисунок В.5 — Статистичні зв'язки між індивідуальними значеннями амплітуди (верхній ряд) та латентного періоду (нижній ряд) М-відповіді і значеннями SFI у кожній окремій експериментальній групі при об'єднанні даних, отриманих на усіх термінах ЕНМГ-дослідження у одну когорту (**Sham** — $n=32$, **Sect** — $n=33$, **Raph** — $n=32$; **Phys** — $n=31$; див. табл. В.5). Значення показників наведено у одиницях, використовуваних у цій роботі.

Верхній ряд зліва направо: група **Sham** — $r_s = 0.19$, $p > 0.05$; група **Sect** — $r = +0.17$, 95% ДІ $-0.19 \dots +0.48$, $p > 0.05$; група **Raph** — $r = +0.27$, 95% ДІ $-0.09 \dots +0.56$, $p > 0.05$; група **Phys** — $r = +0.30$, 95% ДІ $-0.06 \dots +0.59$, $p > 0.05$.

Нижній ряд зліва направо: група **Sham** — $r = +0.14$, 95% ДІ $-0.22 \dots +0.47$, $p > 0.05$; група **Sect** — $r = +0.19$, 95% ДІ $-0.16 \dots +0.45$, $p > 0.05$; група **Raph** — $r = -0.01$, 95% ДІ $-0.36 \dots +0.34$, $p > 0.05$; група **Phys** — $r = -0.11$, 95% ДІ $-0.45 \dots +0.25$, $p > 0.05$.

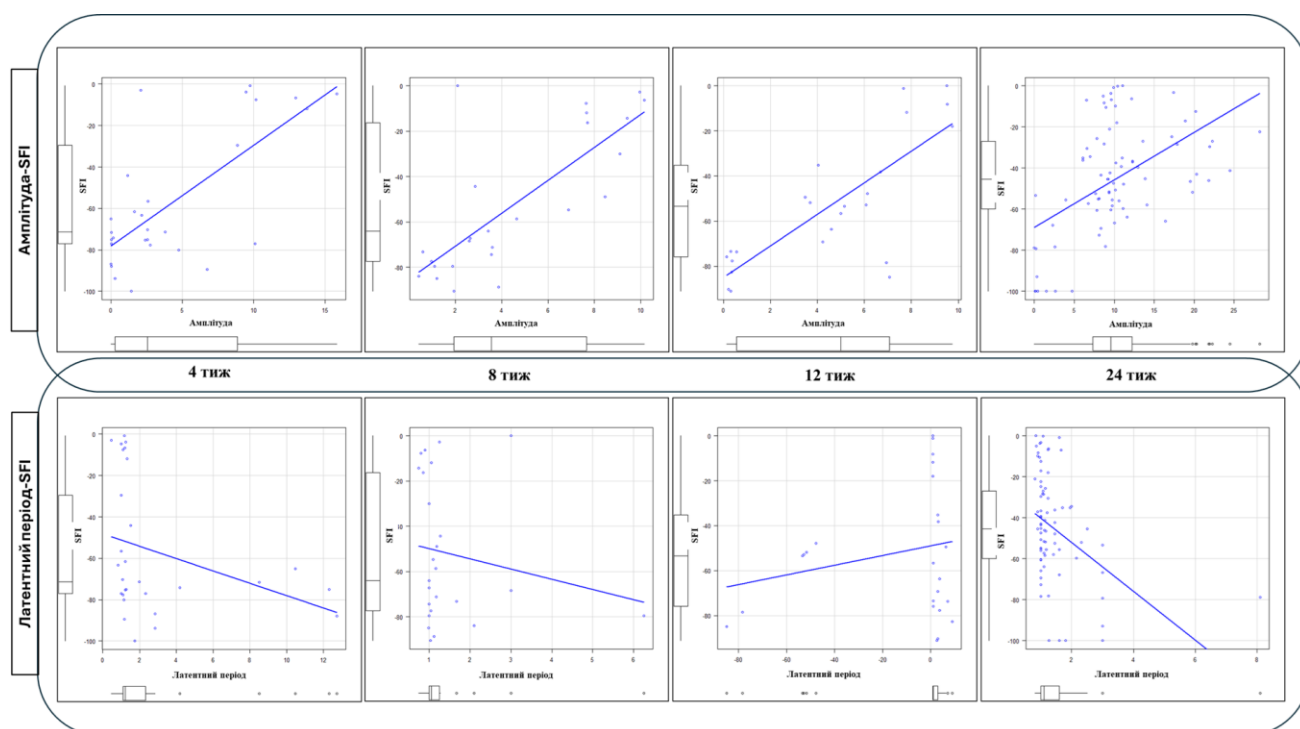


Рисунок В.6 — Статистичні зв'язки між індивідуальними значеннями амплітуди (верхній ряд) та латентного періоду (нижній ряд) М-відповіді і значеннями SFI у на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження при об'єднанні даних вибірок усіх експериментальних груп на цьому терміні у одну когорту (**4 тиж** — $n=29$, **8 тиж** — $n=25$, **12 тиж** — $n=25$, **24 тиж** — $n=80^{102}$; див. табл. В.5). Значення показників наведено у одиницях, використовуваних у цій роботі.

Верхній ряд зліва направо: 4 тиж — $r_s = +0.47$, $p < 0.01$; **8 тиж** — $r_s = +0.71$, $p < 0.001$; **12 тиж** — $r_s = +0.72$, $p < 0.001$; **24 тиж** — $r_s = +0.48$, $p < 0.001$.

Нижній ряд зліва направо: 4 тиж — $r_s = -0.42$, $p < 0.05$; **8 тиж** — $r_s = -0.15$, $p > 0.05$; **12 тиж** — $r_s = -0.24$, $p > 0.05$; група **24 тиж** — $r_s = -0.45$, $p < 0.001$.

¹⁰² На цьому терміні до досліджуваної когорти долучали також і тварин груп **DrSC** та **MSC-UA**.

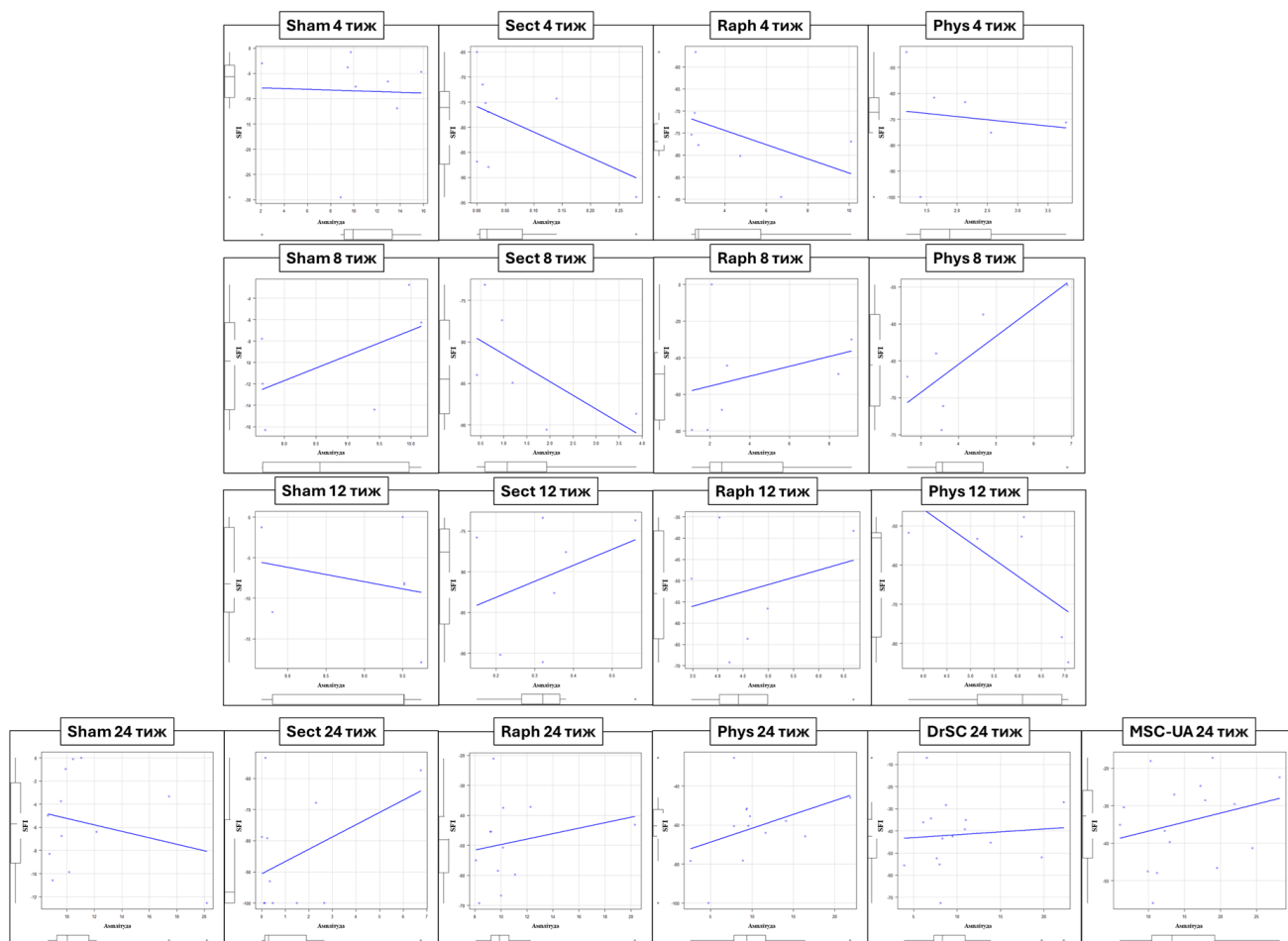


Рисунок В.7 — Кореляція між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді і SFI для кожної окремої вибірки експериментальної групи на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження (кількість тварин у кожній такій вибірці наведено у табл. В.5). Значення показників наведено у одиницях, використуваних у цій роботі.

Перший ряд зліва направо: Sham, 4 тиж (n=8) — $r = +0.03$, 95% ДІ $-0.72...+0.69$, $p > 0.05$; Sect, 4 тиж (n=8) — $r = -0.52$, 95% ДІ $-0.9...+0.29$, $p > 0.05$; Raph, 4 тиж (n=7) — $r = -0.47$, 95% ДІ $-0.90...+0.44$, $p > 0.05$; Phys, 4 тиж (n=6) — $r = -0.13$, 95% ДІ $-0.85...+0.76$, $p > 0.05$.

Другий ряд зліва направо: Sham, 8 тиж (n=6) — $r = +0.55$, 95% ДІ $-0.47...+0.94$, $p > 0.05$; Sect, 8 тиж (n=6) — $r = +0.63$, 95% ДІ $-0.95...+0.37$, $p > 0.05$; Raph, 8 тиж (n=7) — $r = +0.31$, 95% ДІ $-0.58...+0.86$, $p > 0.05$; Phys, 8 тиж (n=6) — $r = +0.77$, 95% ДІ $-0.11...+0.97$, $p > 0.05$.

Третій ряд зліва направо: Sham, 12 тиж (n=6) — $r = -0.26$, 95% ДІ $-0.88...+0.70$, $p > 0.05$; Sect, 12 тиж (n=7) — $r = +0.34$, 95% ДІ $-0.55...+0.87$, $p > 0.05$; Raph, 12 тиж (n=6) — $r = +0.28$, 95% ДІ $-0.69...+0.89$, $p > 0.05$; Phys, 12 тиж (n=6) — $r = -0.68$, 95% ДІ $-0.96...+0.30$, $p > 0.05$.

Четвертий ряд зліва направо: Sham, 24 тиж (n=12) — $r = -0.24$, 95% ДІ $-0.72...+0.39$, $p > 0.05$; Sect, 24 тиж (n=12) — $r_s = +0.15$, $p > 0.05$; Raph, 12 тиж (n=12) — $r = +0.21$, 95% ДІ $-0.41...+0.70$, $p > 0.05$; Phys, 24 тиж (n=13) — $r = +0.39$, 95% ДІ $-0.78...+0.53$, $p > 0.05$; DrSC, 24 тиж (n=15) — $r = +0.08$, 95% ДІ $-0.45...+0.57$, $p > 0.05$; MSC-UA, 24 тиж (n=16) — $r = +0.27$, 95% ДІ $-0.26...+0.67$, $p > 0.05$.

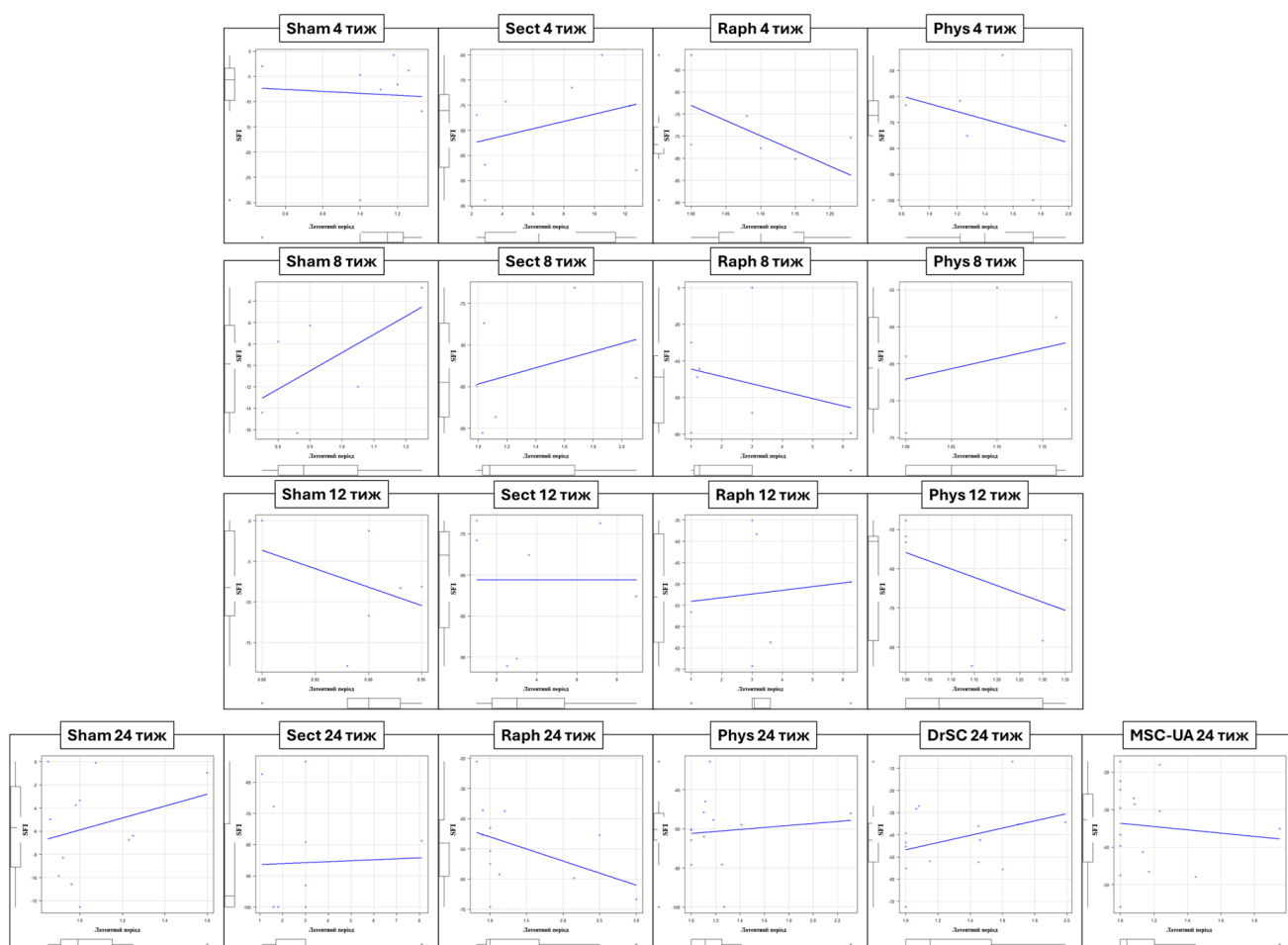


Рисунок В.8 — Кореляція між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді і SFI для кожної окремої вибірки експериментальної групи на кожному окремому терміні ЕНМГ-дослідження (кількість тварин у кожній такій вибірці наведено у табл. В.5). Значення показників наведено у одиницях, використовуваних у цій роботі.

Перший ряд зліва направо: **Sham**, 4 тиж (n=8) — $r_s = -0.14$, $p > 0.05$; **Sect**, 4 тиж (n=8) — $r = +0.33$, 95% ДІ $-0.49...+0.84$, $p > 0.05$; **Raph**, 4 тиж (n=7) — $r = -0.60$, 95% ДІ $-0.93...+0.29$, $p > 0.05$; **Phys**, 4 тиж (n=6) — $r = -0.33$, 95% ДІ $-0.90...+0.66$, $p > 0.05$.

Другий ряд зліва направо: **Sham**, 8 тиж (n=6) — $r = +0.61$, 95% ДІ $-0.40...+0.95$, $p > 0.05$; **Sect** 8 тиж (n=6) — $r = +0.33$, 95% ДІ $-0.66...+0.90$, $p > 0.05$; **Raph**, 8 тиж (n=7) — $r = -0.27$, 95% ДІ $-0.85...+0.61$, $p > 0.05$; **Phys**, 8 тиж (n=6) — $r = +0.32$, 95% ДІ $-0.67...+0.54$, $p > 0.05$.

Третій ряд зліва направо: **Sham**, 12 тиж (n=6) — $r = -0.35$, 95% ДІ $-0.91...+0.64$, $p > 0.05$; **Sect**, 12 тиж (n=7) — $r = -0.0007$, 95% ДІ $-0.75...+0.75$, $p > 0.05$; **Raph**, 12 тиж (n=6) — $r = +0.11$, 95% ДІ $-0.77...+0.85$, $p > 0.05$; **Phys**, 12 тиж (n=6) — $r = -0.43$, 95% ДІ $-0.92...+0.59$, $p > 0.05$.

Четвертий ряд зліва направо: **Sham**, 24 тиж (n=12) — $r = +0.267$, 95% ДІ $-0.36...+0.73$, $p > 0.05$; **Sect**, 24 тиж (n=12) — $r_s = -0.03$, $p > 0.05$; **Raph**, 12 тиж (n=12) — $r = -0.43$, 95% ДІ $-0.80...+0.20$, $p > 0.05$; **Phys**, 24 тиж (n=13) — $r = +0.10$, 95% ДІ $-0.48...+0.62$, $p > 0.05$; **DrSC**, 24 тиж (n=15) — $r = +0.35$, 95% ДІ $-0.20...+0.73$, $p > 0.05$; **MSC-UA**, 24 тиж (n=16) — $r = -0.10$, 95% ДІ $-0.56...+0.42$, $p > 0.05$.

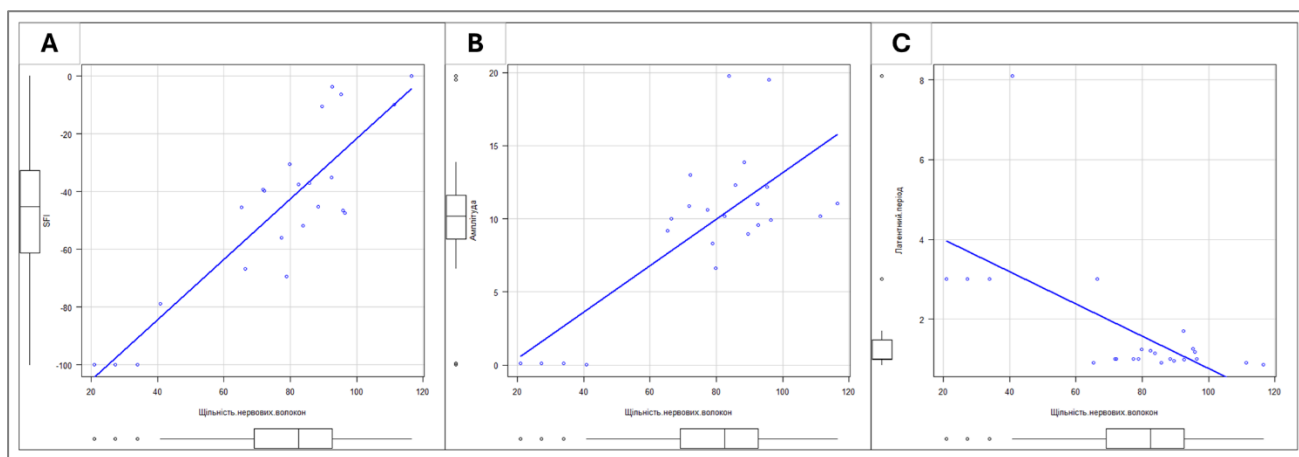


Рисунок В.9 — Приклади істотної кореляції між індивідуальними значеннями SFI, щільності нервових волокон у дистальному фрагменті травмованого нерва і ЕНМГ-показників, отриманих через 24 тиж після основного втручання у тварин об'єднаної когорти, яка включала вибірки п'яти груп (**Sham**, **Sect**, **Raph**, **DrSC** та **MSC-UA**) на цьому терміні спостереження. Значення показників наведено у одиницях, використовуваних у цій роботі.

А — сильна позитивна кореляція між індивідуальними значеннями SFI та щільності нервових волокон¹⁰³ ($r = +0.88$, 95% ДІ $-0.74 \dots +0.95$; $p < 0.001$).

В — середньої сили позитивна кореляція між значеннями амплітуди М-відповіді і щільності нервових волокон ($r_s = +0.54$; $p < 0.01$).

С — середньої сили негативна кореляція між значеннями латентного періоду М-відповіді і щільності нервових волокон ($r_s = -0.54$; $p < 0.01$).

¹⁰³ Тут і надалі — у дистальному фрагменті нерва (п. 2.9).