МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ВОРОДІ МІЛАН ВАДИМОВИЧ

УДК 616.833.58-001.33-089.844

ДИСЕРТАЦІЯ

ВІДНОВНЕ НЕЙРОХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТРАКЦІЙНОЇ ТРАВМИ СІДНИЧОГО НЕРВА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

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 _____ М.В. Вороді

Підписано Вороді Мілан
DN: cn=Вороді Мілан, o=НМУ ім. О.О. Богомольця, ou=кафедра нейрохірургії, email=milanvorodi@yahoo.com
Дата: 2025.04.22 21:54:06 +03'00'

Науковий керівник:
Цимбалюк Віталій Іванович
доктор медичних наук, професор,
академік НАН та НАМН України

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Вороді М.В. Відновне нейрохірургічне лікування тракційної травми сідничого нерва в умовах експерименту. — 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.

Вивчення ефективних методів відновлення після тракційних ушкоджень периферичних нервів (ПН), що часто виникають внаслідок різноманітних травм, включно з бойовими, є метою цієї дисертації. Дослідження сфокусовано на тракційній травмі сідничого нерва (ТУСН) у щурів, змодельованій за допомогою пристрою "NeuroStretch". Було проведено порівняльну оцінку ефективності спонтанної регенерації та мікрохірургічних методів лікування (епіневральний шов, тубаж). Комплексний аналіз функціональних та морфологічних результатів дозволив теоретично обґрунтувати та запропонувати новий підхід до терапії ТУСН.

Дослідження виконано на 58 білих щурах-самцях, утримуваних у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Для порівняльної оцінки ефективності спонтанної регенерації та мікрохірургічних методів лікування після ТУСН тварини були розподілені на шість груп. Група I (n=8) була контрольною та використовувалася для визначення вихідних показників. У трьох групах (II, III, IV, по n=10 у кожній) вивчали природну регенерацію: усім тваринам цих груп наносили стандартизоване ТУСН шляхом розтягнення нерва (приблизно на 157% при силі близько 2 Н), а оцінку стану проводили через різні терміни після травми – 15 діб для Групи II, 30 діб для Групи III та 60 діб для Групи IV. Дві групи були присвячені хірургічному лікуванню. У Групі V (n=10) через 30 діб після нанесення аналогічного ТУСН проводили висічення ушкодженої ділянки нерва (УДН) та її відновлення за допомогою техніки тубулізації з використанням силіконового кондуїту; фінальну оцінку в цій групі проводили

через 60 діб після операції (90 діб після травми). У Групі VI (n=10) також через 30 діб після ТУСН виконували висічення УДН, але відновлення цілісності нерва здійснювали шляхом накладання мікрохірургічних епіневральних швів; фінальну оцінку тут також проводили через 60 діб після оперативного втручання (90 діб після травми).

Для моделювання стандартизованого ТУСН було розроблено та використано оригінальний запатентований пристрій NeuroStretch (Патент України № u2024 05518), створений на базі модифікованого ранорозширювача Weitlaner-Loctite. Цей пристрій забезпечує відтворюване, дозоване поздовжнє розтягнення нерва з контрольованою силою (~1 Н на зубець) завдяки храповому механізму (кремальєрі) та спеціальній системі фіксації нерва. В експерименті за допомогою NeuroStretch моделювали ТУСН шляхом розтягнення нерва приблизно на 157% при статичній силі близько 2 Н протягом 30 секунд.

Хірургічні втручання виконували під загальним знеболенням (внутрішньочеревне введення суміші розчинів ксилазину 15 мг/кг та кетаміну 70 мг/кг маси тіла). Після завершення основних хірургічних процедур та досягнення гемостазу рану зашивали пошарово. З метою попередження інфекційних ускладнень підшкірно вводили розчин біциліну-5. З метою протизапальної і протинабрякової терапії інтраперитонеально вводили розчин дексаметазону.

У зазначені сроки проведено функціональні («тест ходьби через тунель» (“Walking track test”)), морфологічні та морфометричні дослідження.

Функціональний індекс СН (sciatic functional index, SFI) розраховували за формулою Bain-Mackinnon-Hunter:

$$SFI = -38,3 \times \left(\frac{ePL - nPL}{nPL}\right) + 109,5 \times \left(\frac{eTS - nTS}{nTS}\right) + 13,3 \times \left(\frac{eITS - nITS}{nITS}\right) - 8,8$$

де **e** — показники експериментальної кінцівки, **n** — показники інтактної кінцівки.

Для світлооптичної мікроскопії біологічний матеріал фіксували, зневоднювали, заливали в парафін та отримували зрізи товщиною 5 мкм. Зрізи

забарвлювали гематоксиліном та еозином, тіонілом за Нісселем, суданом III за методом А.С. Горделадзе, пікрофуксином за ван-Гізоном. Мікроскопію проводили на світловому мікроскопі. Проводили морфометричний аналіз.

Для ультраструктурного дослідження матеріал фіксували (в суміші параформальдегіду, глютаральдегіду та сахарози, а потім в чотириоксиді осмію), зневоднювали, заливали в епоксидні смоли, отримували ультратонкі (70 нм) та напівтонкі (100-150 нм) зрізи, забарвлювали їх (за методом Reynolds для ультратонких та метиленовим синім-піроніном для напівтонких зрізів) та досліджували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ 100-1 та світлового мікроскопа Axiophot. Проводили морфометричний аналіз ультраструктурних змін, визначаючи щільність нервових волокон та коефіцієнт співвідношення товщини мієлінової оболонки до діаметра осьового циліндра.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного пакету STATISTICA 10.0, GraphPad Prism v. 8.0 та R, використовуючи t-критерій Стьюдента, критерій Манна-Уітні, дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса, пермутаційний тест, критерій Шапіро-Уілка та критерій $\chi 2$ Пірсона.

За даними функціонального тесту встановлено, що природна регенерація (на 60-ту добу після ТУСН, Група IV) показала найвищий потенціал функціонального відновлення (майже повне відновлення функції за SFI, -2.753) порівняно з хірургічними методами. Епіневральний шов (Група VI) був менш ефективним (-10.598 SFI), а тубаж (Група V) показав мінімальну ефективність.

Морфологічні дослідження виявили стадійність змін у СН після тракційної травми (гостра дегенерація та запалення до 15 діб, репарація та фіброзне ремоделювання на 30 добу, хронічні зміни та стійкий фіброз/рубець на 60 добу) та показали, що інтраневральний фіброз є ключовим патологічним процесом, що суттєво обмежує потенціал регенерації, особливо при хірургічних втручаннях, що включають резекцію нерва.

Дослідження розширює наукові уявлення щодо патогенезу тракційних ушкоджень ПН та ефективності різних методів їх відновлення. Отримані результати мають важливе практичне значення для розробки ефективних клінічних рекомендацій та протоколів лікування пацієнтів з тракційними

ушкодженнями ПН, зокрема в умовах бойових дій. Можливе клінічне впровадження апробованого у дослідженні підходу до лікування тракційних ушкоджень ПН може покращити результати лікування пацієнтів.

Ключові слова: тракційна травма периферичного нерва; сідничий нерв; експериментальна модель; нейропатичний біль; функціональний індекс сідничого нерва; хронічний біль; функціональне відновлення; регенерація нерва; периферичний нерв; травма периферичного нерва; аксонотомія; нервова провідність; демієлінізація; електронна мікроскопія; мінно-вибухове ураження; NeuroStretch.

SUMMARY

Vorodi M.V. Reconstructive neurosurgical treatment of traction injury of the sciatic nerve under experimental conditions. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 «Health Care» in the specialty 222 «Medicine». — Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The aim of this dissertation is to study effective methods of recovery after traction injuries of peripheral nerves (PN), which often occur as a result of various traumas, including combat injuries. The study focuses on sciatic nerve traction injury (SNTI) in rats, modeled using the "NeuroStretch" device. A comparative evaluation of the effectiveness of spontaneous regeneration and microsurgical treatment methods (epineural suture, tubulization) was conducted. A comprehensive analysis of functional and morphological outcomes allowed for the theoretical substantiation and proposal of a new approach to SNTI therapy.

The study was conducted on 58 white male rats, housed under standard vivarium conditions at the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". For a comparative assessment of the effectiveness of spontaneous regeneration and microsurgical treatment methods after SNTI, animals were divided into six groups. Group I (n=8) served as the control group and was used to determine baseline parameters. In three groups (II, III, and IV, with n=10 in each), spontaneous regeneration was studied: all animals in these groups received a standardized SNTI induced by stretching the nerve (approximately 157% stretch under a force of about 2 N), and evaluations were performed at different time points post-injury – 15 days for Group II, 30 days for Group III, and 60 days for Group IV. Two groups were dedicated to surgical treatment. In Group V (n=10), 30 days after inducing a similar SNTI, the damaged nerve segment (DNS) was excised, and repair was performed using the tubulization technique with a silicone conduit; the final evaluation in this group was conducted 60 days post-operation (90 days post-injury). In Group VI (n=10), also 30 days post-SNTI, the DNS was excised, but nerve integrity was restored by applying

microsurgical epineural sutures; the final evaluation here was also performed 60 days after the surgical intervention (90 days post-injury).

An original patented device, NeuroStretch (Ukrainian Patent No. u2024 05518), based on a modified Weitlaner-Loctite retractor, was developed and used to model standardized SNTI. This device provides reproducible, dosed longitudinal nerve stretching with controlled force (~1 N per tooth) thanks to a ratchet mechanism (cremaillere) and a special nerve fixation system. In the experiment, SNTI was modeled using NeuroStretch by stretching the nerve by approximately 157% with a static force of about 2 N for 30 seconds.

Surgical interventions were performed under general anesthesia (intraperitoneal administration of a mixture of xylazine 15 mg/kg and ketamine 70 mg/kg body weight solutions). After completing the main surgical procedures and achieving hemostasis, the wound was closed layer by layer. To prevent infectious complications, a solution of bicillin-5 was administered subcutaneously. For anti-inflammatory and anti-edema therapy, a solution of dexamethasone was administered intraperitoneally.

Functional ("Walking track test"), morphological, and morphometric studies were conducted at the specified time points.

The sciatic functional index (SFI) was calculated using the Bain-Mackinnon-Hunter formula:

$$SFI = -38,3 \times \left(\frac{ePL - nPL}{nPL}\right) + 109,5 \times \left(\frac{eTS - nTS}{nTS}\right) + 13,3 \times \left(\frac{eITS - nITS}{nITS}\right) - 8,8$$

where **'e'** refers to parameters of the experimental limb, and **'n'** refers to parameters of the intact limb.

For light microscopy, biological material was fixed, dehydrated, embedded in paraffin, and sections 5 μm thick were obtained. Sections were stained with hematoxylin and eosin, Thionin according to Nissl, Sudan III according to A.S. Gordeladze's method, and Picrosirius red according to van Gieson. Microscopy was performed on a light microscope. Morphometric analysis was conducted.

For ultrastructural examination, the material was fixed (in a mixture of paraformaldehyde, glutaraldehyde, and sucrose, and then in osmium tetroxide),

dehydrated, embedded in epoxy resins, and ultrathin (70 nm) and semi-thin (100-150 nm) sections were obtained. These sections were stained (using Reynolds' method for ultrathin sections and methylene blue-azure II for semi-thin sections) and examined using a PEM 100-1 electron microscope and an Axiophot light microscope. Morphometric analysis of ultrastructural changes was performed, determining nerve fiber density and the ratio of myelin sheath thickness to axonal diameter (g-ratio).

Statistical data processing was performed using the STATISTICA 10.0, GraphPad Prism v. 8.0, and R software packages, employing Student's t-test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis analysis of variance, permutation test, Shapiro-Wilk test, and Pearson's $\chi 2$ test.

Functional test data showed that natural regeneration (on day 60 after SNTI, Group IV) demonstrated the highest potential for functional recovery (almost complete functional restoration according to SFI, -2.753) compared to surgical methods. Epineural suture (Group VI) was less effective (-10.598 SFI), and tubulization (Group V) showed minimal effectiveness.

Morphological studies revealed the stages of changes in the sciatic nerve after traction injury (acute degeneration and inflammation up to 15 days, repair and fibrous remodeling on day 30, chronic changes and stable fibrosis/scar on day 60) and showed that intraneural fibrosis is a key pathological process that significantly limits regenerative potential, especially during surgical interventions involving nerve resection.

The study expands scientific understanding of the pathogenesis of PN traction injuries and the effectiveness of various methods for their recovery. The results obtained have significant practical importance for developing effective clinical guidelines and treatment protocols for patients with PN traction injuries, particularly in combat conditions. Possible clinical implementation of the approach to treating PN traction injuries tested in this study may improve patient outcomes.

Keywords: peripheral nerve traction injury; sciatic nerve; experimental model; neuropathic pain; sciatic functional index; chronic pain; functional recovery; nerve regeneration; peripheral nerve; peripheral nerve injury; axonotmesis; nerve conduction; demyelination; electron microscopy; mine-explosive injury;

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вороді МВ, Петрів ТІ, Нехлопочин ОС, Цимбалюк ВІ. Тракційна травма периферичного нерва. Огляд літератури. Ukr Neurosurg J. 2023; 29(3): 19-25. https://theunj.org/article/view/281796 [Vorodi MV, Petriv TI, Nekhlopochyn OS, Tsymbaliuk VI. Peripheral nerve traction injury. Literature review. Ukr Neurosurg J. 2023; 29(3): 19-25. https://theunj.org/article/view/281796].

2. Вороді МВ, Петрів ТІ, Нехлопочин ОС, Цимбалюк ВІ. Моделювання тракційної травми периферичного нерва в експерименті. Міжнародний Неврологічний Журнал. 2024; 20(5): 237-242. https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1091 [Vorodi MV, Petriv TI, Nekhlopochyn OS, Tsymbaliuk VI. Peripheral nerve traction injury modeling in an experiment. International Neurological Journal. 2024; 20(5): 237-242. https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1091].

3. Вороді МВ, Петрів ТІ, Нехлопочин ОС, Цимбалюк ВІ. Відновлення функції сідничного нерва після його тракційної травми в експерименті. Міжнародний Неврологічний Журнал. 2025; 21(2): 47-55. https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1165 [Vorodi MV, Petriv TI, Nekhlopochyn OS, Tsymbaliuk VI. Sciatic nerve function recovery after its traction injury in experiment. International Neurological Journal. 2025; 21(2): 47-55. https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1165].

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 13

ВСТУП 14

РОЗДІЛ 1. ПЕРИФЕРИЧНИЙ НЕРВ: АНАТОМІЯ, ФІЗІОЛОГІЯ, РЕАКЦІЯ НА УШКОДЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 22

1.1. Анатомо-фізіологічні особливості периферичних нервів 22

1.2. Класифікація ушкоджень нерва 34

1.3. Реакція периферичного нерва на ушкодження: патофізіологічні та молекулярні механізми 35

1.4. Тракційна травма периферичного нерва 42

1.4.1. Клінічні прояви тракційної травми периферичного нерва 44

1.4.2. Історичний контекст та ключові відкриття 45

1.4.3. Патофізіологічні механізми тракційного ушкодження 49

1.5. Огляд та порівняння існуючих моделей нанесення тракційної травми 56

1.6. Висновок до Розділу 1 58

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 60

2.1. Об'єкт та предмет дослідження 60

2.2. Експериментальні тварини 60

2.3. Групи дослідження 60

2.4. Методи дослідження 61

2.5. Моделювання тракційного ушкодження сідничого нерва з використанням пристрою NeuroStretch 62

2.5.1. Хірургічні маніпуляції на різних термінах дослідження 66

2.6. Методика проведення функціонального тесту відновлення сідничого нерва 69

2.7. Морфологічне дослідження 69

2.7.1. Методика проведення світлової мікроскопії 70

2.7.2. Методика проведення електронної мікроскопії 71

РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СІДНИЧОГО НЕРВА ПІСЛЯ КОНТРОЛЬОВАНОГО ТРАКЦІЙНОГО УШКОДЖЕННЯ 73

3.1. Загальні положення оцінки функціонального стану 73

3.2. Результати оцінки SFI 73

3.3. Результати дослідження структурних змін сідничого нерва після тракційного ушкодження 79

3.3.1. Морфологічний аналіз сідничого нерва контрольної групи 80

3.3.2. Морфологічні зміни сідничого нерва на 15-ту добу після тракційного ушкодження 80

3.3.3. Морфологічні зміни сідничого нерва на 30-ту добу після тракційного ушкодження 83

3.3.4. Порівняльний аналіз морфологічних змін сідничого нерва на 15-ту та 30-ту добу після тракційного ушкодження 85

3.4. Морфометричний аналіз 87

3.5. Динаміка ультраструктурних змін 90

3.5.1. Опис ультраструктурних змін сідничого нерва на 15-ту добу після тракційного ушкодження 90

3.5.2. Опис ультраструктурних змін сідничого нерва на 30-ту добу після тракційного ушкодження 93

3.5.3 Опис ультраструктурних змін сідничого нерва на 60-ту добу після тракційного ушкодження 97

3.6. Морфометричний аналіз ультраструктурних змін 99

3.7. Висновок до Розділу 3 102

РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ 104

4.1. Обговорення результатів дослідження 104

ВИСНОВКИ 107

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ 109

Додаток 1 122

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ТТ	Тракційна травма
ПН	Периферичний нерв
ТТПН	Тракційна травма периферичного нерва
ШК	Шваннівська клітина
СН	Сідничий нерв
ТУСН	Тракційне ушкодження сідничого нерва
УДН	Ушкоджена ділянка нерва
ПНС	Периферична нервова система
ЦНС	Центральна нервова система
ЗМН	Загальний малогомілковий нерв
ПС	Проксимальний сегмент
ДС	Дистальний сегмент
SFI	Sciatic Functional Index

ВСТУП

Актуальність теми

Агресія рф проти України спричинила значне зростання кількості травм, зокрема ушкоджень периферичних нервів (ПН). Тракційні травми периферичних нервів (ТТПН) є поширеною формою уражень, що виникають з різноманітних причин. Під час бойових дій пошкодження нервів може статися не лише внаслідок прямої дії ранового агента з їх розтягненням, але й через падіння або стиснення елементами споруд. До інших причин ТТПН належать дорожньо-транспортні пригоди, кататравми, професійний спорт та ятрогенні фактори [1]. У бойових умовах воєн найбільшу частку серед поранень займають вогнепальні ураження кінцівок, які складають 54–70% від загальної кількості. Під час антитерористичної операції на Сході України частка таких поранень становила 62,5% [2]. З початком повномасштабного вторгнення у 2022 році бойова травма набула ще більшого масштабу, а основним механізмом ушкоджень стали вибухові ураження. За даними сучасних досліджень, до 75% бойових ушкоджень ПН спричинені уламковими пораненнями [3]. Ці ураження супроводжуються вираженими функціональними порушеннями, включаючи зниження м’язової сили, втрату чутливості, обмеження рухових функцій, розвиток хронічного больового синдрому, а також порушення роботи іннервованих органів. Через складність регенеративних процесів у ПН такі травми часто супроводжуються тривалим періодом відновлення, високим ризиком інвалідизації та значними економічними витратами на лікування і реабілітацію [4]. Водночас рівень інвалідизації при ушкодженнях ПН може сягати 60–75%, що підкреслює серйозність цих травм та необхідність своєчасного й комплексного підходу до їх лікування [5].

У зв'язку зі зростанням кількості травм ПН, особливо в умовах бойових дій, актуальним є удосконалення надання медичної допомоги на всіх етапах: від первинної допомоги до реабілітації. Одним із шляхів підвищення ефективності лікування є створення спеціалізованих центрів, що дозволить: 1) сконцентрувати кваліфіковані кадри (нейрохірурги, неврологи, реабілітологи); 2) забезпечити наявність сучасного діагностичного (ЕНМГ, МРТ, УЗД) та

хірургічного обладнання (операційні мікроскопи, мікрохірургічний інструментарій); 3) впроваджувати мультидисциплінарний підхід до лікування та реабілітації. Важливим є розробка та впровадження стандартизованих протоколів (клінічних настанов) діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з ТТПН. Сучасні підходи до лікування включають: 1) мікрохірургічні техніки (шов нерва, невроліз, пластика дефекту нерва з використанням ауто- та алотрансплантатів) [6]; 2) застосування біоматеріалів (кондуїти, матрикси для спрямованої регенерації нерва) [7]; 3) методи нейростимуляції (для зменшення болю та стимуляції регенерації) [8]. Особливу увагу необхідно приділити індивідуалізованим підходам до лікування, що враховують тяжкість травми, загальний стан пацієнта та його регенераторний потенціал. Це є ключовим фактором успішної реабілітації та повернення до повноцінного життя.

Експериментальні дослідження на тваринах є необхідною ланкою у вивченні патофізіології ТТПН та розробці нових методів лікування. Такі дослідження дозволяють вивчати: 1) молекулярні та клітинні механізми ушкодження нервових волокон [9]; 2) процеси дегенерації та регенерації ПН (роль Шваннівських клітин (ШК), макрофагів, факторів росту) [10]; 3) ефективність різних методів лікування (хірургічних, фармакологічних, біоінженерних). Найчастіше для цього використовується модель СН щура, що є оптимальною завдяки доступності генетично однорідних тварин, високому регенераторному потенціалу периферичної нервової тканини та зручному анатомічному розташуванню нерва [11]. Одним із важливих напрямків досліджень є експериментальне моделювання ТТПН, що дозволяє вивчати морфологічні та функціональні зміни, а також тестувати ефективність нових методів лікування. Існують різні методики моделювання ТУСН щура:

- **Швидке розтягнення** за допомогою системи падіння вантажу [12];
- **Поступове розтягнення** з використанням випробувальної машини Instron [13,14];
- моделювання травм за допомогою спеціального пристрою, розробленого Peter F. Hart [15].

У цьому дослідженні було використано оригінальну методику моделювання ТУСН щура з використанням модифікованого ранорозширювача з кремальєрою [16]. Дана методика дозволяє дозовано розтягувати нерв з контрольованою силою, що забезпечує стандартизацію ушкодження та відтворюваність результатів.

Мета дослідження

Експериментальне вивчення морфологічних, функціональних змін СН щура після тракційного ушкодження, а також порівняльна оцінка ефективності різних методів його хірургічного лікування.

Завдання дослідження

1. Розробити та апробувати стандартизовану експериментальну модель ТУСН у щурів за допомогою оригінального пристрою "NeuroStretch".
2. Дослідити динаміку функціонального відновлення СН у щурів після дозованого ТУСН, використовуючи клініко-функціональний тест "ходьба через тунель" та розрахунок індексу функції сідничого нерва (SFI) на 15-ту, 30-ту та 60-ту добу.
3. Вивчити та охарактеризувати патоморфологічні та ультраструктурні зміни у проксимальному та дистальному сегментах СН щурів на 15-ту, 30-ту та 60-ту добу після моделювання ТУСН, оцінюючи процеси дегенерації, запалення, ремієлінізації та фіброзу.
4. Провести кількісний морфометричний аналіз структурних змін СН (співвідношення строма/паренхіма, щільність нейролемоцитів та фібробластів, щільність аксонів, діаметр осьового циліндра, товщина мієлінової оболонки та їх співвідношення) в динаміці після тракційного ушкодження.
5. Порівняти ефективність спонтанної (природної) регенерації СН після ТУСН з результатами мікрохірургічного лікування (резекція ушкодженої ділянки з накладанням епіневрального шва або застосуванням силіконового кондуїта – тубажу), оцінюючи функціональні та морфологічні показники на 60-ту добу після оперативного втручання.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – тракційне ушкодження ПН.

Предмет дослідження – функціонально-анатомічні, патогістологічні та морфометричні показники відновлення СН у щурів після його тракційного ушкодження, а також їх зміни залежно від різних варіантів мікрохірургічного з'єднання.

Експериментальне дослідження проведено на 58 білих безпородних щурах-самцях масою 250–300 г, які утримувалися у віварії Інституту нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України. Умови утримання відповідали стандартам біоетики: природний світловий режим, контрольована вологість повітря та регламентоване харчування.

Тварин згідно поставлених задач буде розподілено на 6 груп:

I. Контрольна - 8 тв**.**

II. Нанесення ТУСН, дослідження травми на 15-ту добу – 10 тв.

III. Нанесення ТУСН, дослідження травми на 30 добу-10 тв.

IV. Нанесення ТУСН, дослідження травми на 60 добу- 10 тв.

V. Нанесення ТУСН, висічення УДН[1], тубаж- 10 тв.

VI. Нанесення ТУСН, висічення УДН, шов- 10 тв.

Генеральна сукупність складала — 58 тварин.

Методи дослідження

1. **Експериментальні** – моделювання ТУСН у щура за допомогою авторської методики.
2. **Клініко-функціональні** – оцінка індексу функціонального стану СН (SFI) за формулою Bain–Mackinnon–Hunter.
3. **Морфологічні** – світлова та електронна мікроскопія; гістологічне забарвлення препаратів (гематоксилін-еозин, тіонілом за Нісселем, суданом III за методом Горделадзе, тощо); морфометричні показники (щільність аксонів,

[1] УДН - ушкоджена ділянка нерва

діаметр осьового циліндра, товщина мієлінової оболонки, співвідношення строми та паренхіми, кількість нейролемоцитів і фібробластів).

4. **Статистичні методи** – аналіз отриманих даних проводили із застосуванням t-критерію Стьюдента, критерію Манна-Уітні, дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test), пермутаційного тесту та критерію Шапіро-Уілка для перевірки нормальності розподілу даних. Оцінку статистичної значущості проводили із застосуванням χ^2-критерію Пірсона. Для множинного міжгрупового порівняння використовували корекцію Хольма-Бонферроні. Обробку даних здійснювали у GraphPad Prism v. 8.0 (GraphPad, США), R (версія 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing) у середовищі RStudio (версія 1.4.1106), а також StatSoft Inc. (2003).

Наукова новизна

1. **Розроблено та апробовано** нову стандартизовану модель дозованого ТУСН у щурів із застосуванням приладу NeuroStretch, що забезпечує відтворюваність результатів та контрольоване навантаження.

2. **Встановлено**, що при моделюванні тракційної травми СН у щурів потенціал природної регенерації для функціонального відновлення перевищує такий при застосуванні епіневріального шва або тубажу, що обґрунтовано даними функціонального тестування в даній експериментальній роботі.

3. **Детально охарактеризовано** морфологічну та ультраструктурну динаміку змін СН щура на 15, 30 та 60 добу після стандартизованого тракційного ушкодження, що включає стадійність дегенеративних та репаративних процесів.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані дані можуть бути використані для розробки клінічних настанов та протоколів лікування пацієнтів з тракційними ушкодженнями ПН. Розроблено рекомендації для військово-польової медицини щодо ведення пацієнтів із тракційними ушкодженнями нервів у бойових умовах, що

сприятиме покращенню результатів лікування та зменшенню ризику інвалідизації. Пристрій NeuroStretch може бути використаний як стандартний інструмент для експериментального моделювання ПН, що забезпечує відтворюваність результатів та можливість порівняльного аналізу ефективності різних методів лікування. Розширено можливості застосування NeuroStretch у фармакологічних дослідженнях, зокрема для оцінки ефективності нейропротекторів і регенеративних препаратів у доклінічних випробуваннях, що може сприяти розробці нових підходів до нейрорегенерації. Результати дослідження можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах нейрохірургії, неврології, травматології та ортопедії медичних університетів.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Спільно з науковим керівником, доктором медичних наук, професором, академіком НАН та НАМН України Цимбалюком В.І., було визначено мету і завдання дослідження, узгоджено методологічний підхід та проведено аналіз отриманих результатів. Здобувач також брав участь у виконанні деяких вузькоспеціалізованих фрагментів спільно з: доктором медичних наук, професором Малишевою Т.А. (патогістологічне дослідження) та науковим співробітником Васлович В.В. (електронна мікроскопія).

Автором самостійно проведено:

- Аналіз наукової літератури та патентний пошук, що дозволило обґрунтувати актуальність теми та обрати оптимальну експериментальну модель.
- Розробку та удосконалення пристрою NeuroStretch для моделювання ТТПН, що забезпечило стандартизацію експериментальних умов, точне дозування навантаження та відтворюваність результатів.
- Експериментальні дослідження, зокрема:
    - Моделювання ТУСН у лабораторних тварин.
    - Оцінку функціонального відновлення за допомогою бігового тесту та SFI.

- Морфологічний аналіз ушкодженого нерва, включаючи світлову та електронну мікроскопію, дослідження гістологічних та ультраструктурних змін у різні терміни після травми.

Також здобувачем здійснено статистичну обробку та аналіз отриманих даних, що дозволило сформулювати теоретичні та практичні висновки, які можуть бути застосовані у клінічній практиці для покращення діагностики, прогнозування перебігу ушкоджень ПН та розробки ефективних методів їх лікування.

Всі розділи дисертації написані та оформлені автором особисто.

Апробація результатів дисертаційної роботи

Основні наукові положення дисертації і результати досліджень доповідались та обговорювались на: XIV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Спеціальні питання діагностики та 28 лікування захворювань ЛОР-органів, краніофаціальної ділянки та органа зору» (10 червня 2022 року, Київ, віддалений виступ із доповіддю); Міжнародний семінар з проблем ендопротезування суглобів «Квітневі тези» з темою доповіді «Корекція больового синдрому при ампутаціях кінцівок» (26 квітня 2024, Київ; очна участь, виступ із доповіддю); Благодійний міжнародний конгрес ICAMPS: «Сучасні принципи реконструктивної та пластичної хірургії» з темою доповіді «Відновне хірургічне лікування бойової хребетноспинномозкової травми» (29 листопада 2024 року, Київ, очна участь, виступ із доповіддю). Основні положення дисертації було представлено й обговорено на засіданні кафедри нейрохірургії НМУ від 18 квітня 2025 р. (протокол № 12).

Публікації матеріалів дослідження

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано низку праць. Зокрема, видано 3 наукові статті у фахових журналах, у тому числі в індексованих у наукометричній базі Scopus. Також представлено 3 тези доповідей на конференції, семінарі та конгресі. Крім того, отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Науково-кваліфікаційна робота складається зі вступу, аналітичного огляду літератури (Розділ 1), опису матеріалів і методів дослідження (Розділ 2), розділу з викладом отриманих результатів (Розділ 3), розділу обговорення результатів та висновків (Розділ 4), списку використаних літературних джерел та додатку. Робота викладена на 125 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 47 рисунками і 6 таблицями. Список використаних літературних джерел містить 119 посилань, з них 11 — кирилицею, 108 — латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПЕРИФЕРИЧНИЙ НЕРВ: АНАТОМІЯ, ФІЗІОЛОГІЯ, РЕАКЦІЯ НА УШКОДЖЕННЯ

1.1. Анатомо-фізіологічні особливості периферичних нервів

Нейрони периферичної нервової системи (ПНС) є ключовими структурними та функціональними одиницями, що забезпечують взаємозв'язок між центральною нервовою системою (ЦНС) і периферійними органами, м'язами та залозами. Вони відіграють критичну роль у сенсорному сприйнятті, регуляції рухової активності та автономних функціях організму.

Класифікація нейронів ПНС

Залежно від функції нейрони ПНС поділяються на три основні типи [17]:

1. Сенсорні (аферентні) нейрони

- Функція: передають інформацію від рецепторів (шкіри, м'язів, внутрішніх органів) до ЦНС.
- Локалізація тіл нейронів: спинномозкові та черепно-мозкові ганглії.
- Структурні особливості: більшість сенсорних нейронів – псевдоуніполярні (мають один відросток, що ділиться на дві гілки – периферичну та центральну).

2. Рухові (еферентні) нейрони

- Функція: передають сигнали від ЦНС до м'язів та залоз.
- Поділяються на:
  - **Соматичні мотонейрони** – контролюють довільні рухи скелетних м'язів, їхні тіла розташовані у передніх рогах спинного мозку або в ядрах черепних нервів.
  - **Автономні (вегетативні) нейрони** – регулюють роботу гладкої мускулатури, серцевого м'яза та залоз. Вони бувають:
    - **Прегангліонарні** – знаходяться в ЦНС, передають імпульс до гангліїв.

■ **Постгангліонарні** – розташовані в периферичних вегетативних гангліях і передають сигнал до ефекторних органів.

3. Інтернейрони (вставні нейрони)

- Функція: здійснюють зв’язок між сенсорними і моторними нейронами, модулюючи нервові сигнали.
- Локалізація: зазвичай знаходяться в ЦНС, але можуть бути і в автономних гангліях ПНС.

Фізіологічні механізми роботи нейронів ПНС

Нейрони ПНС працюють за рахунок електричних і хімічних сигналів [18]:

- **Електричні імпульси (потенціали дії)** передаються по аксону завдяки зміні мембранного потенціалу.
- **Синаптична передача** відбувається за участі нейромедіаторів, що вивільняються в синаптичну щілину і впливають на постсинаптичний нейрон або ефекторну клітину.

Морфологічна будова нейрона

Нейрон складається з кількох ключових структур: сома (перікаріон), дендрити, аксони.

Перікаріон

Перікаріон є центральною частиною нейрона, що містить ядро та основні органели, необхідні для життєдіяльності клітини. Вона відіграє критично важливу роль у синтезі білків, необхідних для росту, підтримки та функціонування як самої клітини, так і її відростків – аксонів і дендритів. У перикаріоні розташовані мітохондрії, які забезпечують нейрон енергією у вигляді АТФ, що необхідна для генерації та проведення нервових імпульсів. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум (тільця Ніссля) є основним місцем синтезу білків, включаючи ферменти, мембранні білки та структурні компоненти нейрона. Апарат Гольджі бере участь у модифікації та транспортуванні білків, зокрема нейромедіаторів, які необхідні для синаптичної передачі сигналу. Крім того, сома відіграє центральну роль у метаболічній підтримці нейрона, регулюючи транспорт поживних речовин, нейротрофічних факторів і відновлення пошкоджених компонентів. Оскільки аксони можуть

сягати значної довжини, безперервний антероградний і ретроградний транспорт є життєво необхідним для їхньої функціональної активності. Таким чином, сома нейрона є не лише «метаболічним центром», а й ключовою структурою, що забезпечує нейротрансмітерну активність, енергетичний баланс та регенераційний потенціал нервової клітини [19].

Дендрити

Дендрити є високоорганізованими відростками, що забезпечують сприйняття та передачу сенсорної інформації від навколишнього середовища та внутрішніх органів до ЦНС. Вони є критично важливими для функціонування соматичної та вегетативної сенсорної системи, беручи участь у рефлекторних реакціях, підтримці гомеостазу та тонкому регулюванні моторної активності [20]. Дендрити чутливих нейронів ПНС мають велике розгалуження, що дозволяє їм інтегрувати сигнали з широкої області тіла. Вони формують спеціалізовані сенсорні закінчення, які безпосередньо взаємодіють із зовнішніми чи внутрішніми подразниками. Залежно від природи стимулу, існують такі типи рецепторів:

- **Механорецептори** (тільця Пачіні, Мейснера, диски Меркеля) – реагують на механічний тиск або деформацію тканин, активуючи механочутливі іонні канали (наприклад, Piezo 1, Piezo 2).
- **Терморецептори** (канали TRPV1, TRPM8) – реєструють зміни температури, реагуючи на гарячі або холодні подразники.
- **Ноцирецептори** – чутливі до болю, активація яких відбувається внаслідок тканинного ушкодження або запальних процесів. Основні канали: TRPA1 (відповідає за хімічний біль), ASIC (чутливий до змін pH).
- **Хеморецептори** – виявляють хімічні молекули у внутрішньому середовищі, наприклад, зміни концентрації CO_2, pH крові (гломусні клітини каротидного синусу).
- **Пропріорецептори** (м’язові веретена, тільця Гольджі) – відповідають за контроль положення тіла в просторі, сприймаючи ступінь розтягнення м’язів і сухожиль [21].

Структурною особливістю дендритів ПНС є їх значна довжина, яка може досягати десятків сантиметрів. Це дозволяє чутливим нейронам забезпечувати передачу інформації з периферичних рецепторів у віддалені ганглії спинного або черепних нервів. Дендрити ПНС виконують подвійну роль: вони не лише сприймають сигнали, а й можуть передавати потенціал дії безпосередньо до соми. Процес сенсорної передачі включає такі етапи:

Активація рецепторів – зміни в зовнішньому чи внутрішньому середовищі активують спеціалізовані іонні канали в мембрані дендритів.

Генерація рецепторного потенціалу – локальна деполяризація, що виникає у відповідь на активацію рецепторів. Коли механічний або хімічний стимул відкриває іонні канали, у мембрану дендрита надходять позитивно заряджені іони (Na^+ або Ca^{2+}). Це змінює мембранний потенціал у місці рецепторного закінчення, роблячи його менш негативним. Рецепторний потенціал має такі особливості:

- Він градуальний, тобто його амплітуда залежить від інтенсивності стимулу. Чим сильніший стимул, тим більше іонних каналів відкривається і тим сильніша деполяризація;
- Він не підпорядковується закону «все або нічого», як потенціал дії, і може мати різну амплітуду.
- Якщо рецепторний потенціал досягає порогового рівня, то запускається потенціал дії.
- Якщо стимул слабкий, локальна деполяризація може не досягти порогового значення, і потенціал дії не виникає [22].

Формування потенціалу дії – якщо рецепторний потенціал перевищує поріг збудження, то активуються напругозалежні натрієві канали, що розташовані у мембрані дендритів або початкового сегмента сенсорного нейрона. Розвиток потенціалу дії відбувається у кілька фаз:

1. **Деполяризація** – швидке надходження Na^+ у клітину через натрієві канали призводить до різкої зміни мембранного потенціалу в позитивний бік (до +30 –40 мВ).

2. **Реполяризація** – після досягнення пікової напруги натрієві канали закриваються, а відкриваються калієві канали, що викликає вихід K^+ з клітини, повертаючи потенціал до початкового рівня.

3. **Гіперполяризація** – мембранний потенціал тимчасово стає більш негативним, ніж у стані спокою, що запобігає повторному збудженню і забезпечує рефрактерний період.

Ця хвиля деполяризації поширюється уздовж дендрита до соми нейрона. Оскільки чутливі нейрони є псевдоуніполярними, потенціал дії може передаватися безпосередньо на аксон, оминаючи тіло нейрона, що забезпечує швидку передачу сигналу до спинного мозку [23].

Передача інформації в ЦНС

Коли потенціал дії досягає термінального закінчення аксона, він ініціює вивільнення нейромедіаторів у синаптичну щілину. Ці хімічні сполуки передають сигнал на нейрони спинного мозку або стовбура мозку, які далі транслюють його у вищі відділи ЦНС. Процес обробки сигналу відбувається за принципом ієрархічної нейронної обробки:

- Первинні сенсорні нейрони передають сигнал у спинний мозок або ядра черепних нервів.
- Вторинні нейрони надсилають інформацію у таламус, де відбувається попередня фільтрація та сортування сенсорної інформації.
- Третинні нейрони передають оброблений сигнал у сенсорну кору головного мозку, де відбувається його свідома інтерпретація.

Інтенсивність стимулу кодується частотою потенціалів дії – чим сильніший стимул, тим більша частота імпульсів [24].

Аксони

Аксони забезпечують швидке й точне передавання інформації на великі відстані. Вони поділяються на:

- **Мієлінізовані**
- **Немієлінізовані**

У мієлінізованих нервових волокнах кожна ШК охоплює аксон, формуючи спеціалізовану структуру — мезаксон, що є подвійною складкою

нейролеми. У процесі мієлінізації мезаксон поступово обертається навколо аксона, утворюючи багатошарову ізоляційну оболонку, що складається переважно з ліпідного компонента мієліну. Ця структура забезпечує електричну ізоляцію волокна та сприяє прискоренню проведення нервового імпульсу [25]. Мієлінова оболонка не є суцільною – на певних інтервалах уздовж аксона розташовані перехвати Ранв'є, де відсутній мієліновий шар. У перехваті Ранв'є розташовано багато натрієвих каналів, тут може генеруватися й поновлюватися потенціал дії. При збудженні мембрани аксона електричний імпульс, який генерується, не може пройти крізь високорезистентну оболонку мієліну, тому імпульс виходить на поверхню мієлінового волокна в перехваті Ранв'є. Це деполяризує аксональну мембрану наступного вузла, і таким чином деполяризація швидко поширюється вздовж мієлінового волокна, стрибаючи від вузла до вузла (сальтаторно). Довжина міжперехватних ділянок пропорційна діаметру волокна. Що більший діаметр і довші інтервали, то вища швидкість проведення збудження. У мієлінових волокнах швидкість проведення електричного імпульсу зазвичай становить від 3 до 120 м/с [26].

Немієлінізувальні ШК одночасно вкривають декілька аксонів одним шаром нейролеми, такі аксони називають безмієліновими. Передача електричного імпульсу в цих волокнах повільна, від 0,1 до 2,0 м/с [27].

Типи нервових волокон: класифікація за Ерлангером і Гассером

Ця класифікація розділяє сенсорні та моторні волокна на три основні групи: A, B, C [28].

Група А – мієлінізовані волокна, що мають найвищу швидкість проведення імпульсів

- Aα (альфа) – найбільші й найшвидші волокна, відповідальні за проведення імпульсів від мотонейронів до скелетних м'язів (еферентні) та від пропріорецепторів (аферентні). Швидкість проведення: 80–120 м/с, діаметр: 13–20 мкм.
- Aβ (бета) – відповідають за сенсорні сигнали від механорецепторів шкіри (дотик, тиск, вібрація). Швидкість: 35–90 м/с, діаметр: 6–12 мкм.

- Aγ (гамма) – регулюють активність м’язових веретен, що відповідають за м’язовий тонус. Швидкість: 10–45 м/с, діаметр: 5–8 мкм.
- Aδ (дельта) – передають сигнали від ноцицепторів (біль), терморецепторів (холод), а також деякі механорецептори сигнали. Швидкість: 5–40 м/с, діаметр: 1–6 мкм.

Група B – мієлінізовані прегангліонарні вегетативні волокна

Ці волокна передають імпульси від центральної нервової системи до автономних гангліїв. Швидкість: 3–15 м/с, діаметр: 1–3 мкм.

Група C – немієлінізовані волокна з найменшою швидкістю проведення

Це волокна, що відповідають за проведення ноцицептивних (больових), терморецепторних та постгангліонарних вегетативних імпульсів. Через відсутність мієлінової оболонки потенціал дії поширюється значно повільніше. Швидкість: 0,5–2 м/с, діаметр: 0,4–1,2 мкм. Волокна C беруть участь у повільному, дифузному болю та автономних реакціях організму, наприклад у реакціях парасимпатичної системи.

Аксональний транспорт

Аксональний транспорт є життєво важливим процесом, що забезпечує переміщення різноманітних молекул та органел уздовж аксона, підтримуючи функціональну цілісність нейрона. Цей транспорт здійснюється в двох напрямках: антероградному (від тіла нейрона до периферії) та ретроградному (від периферії до тіла нейрона).

Антероградний транспорт поділяється на два типи: швидкий та повільний.

- **Швидкий антероградний транспорт** забезпечує переміщення мембранних органел, таких як мітохондрії, синаптичні везикули, а також мембранних білків і нейропептидів. Цей процес опосередковується моторними білками кінезинами, які рухаються вздовж мікротрубочок у напрямку до "+"-кінця, тобто до синапсу. Швидкість такого транспорту може досягати 400 мм на добу.
- **Повільний антероградний транспорт** відповідає за доставку компонентів цитоскелета, включаючи мікротрубочки, нейрофіламенти та

інші цитозольні білки. Цей тип транспорту також здійснюється за участю кінезинів, проте зі значно меншою швидкістю — від 0,2 до 8 мм на добу.

Ретроградний транспорт переміщує матеріали від периферії до тіла нейрона. Серед таких матеріалів — ендосоми, нейротрофічні фактори, пошкоджені органели, а також деякі патогени, такі як віруси і токсини. Цей процес здійснюється за допомогою моторних білків динеїнів, які транспортують вантажі вздовж мікротрубочок у напрямку до "-" кінця, тобто до перикаріону. Швидкість ретроградного транспорту може сягати 200–300 мм на добу [29].

Важливо зазначити, що порушення в аксональному транспорті можуть призводити до різних нейродегенеративних захворювань, оскільки ефективне переміщення молекул та органел є критичним для виживання та функціонування нейронів. Дослідження механізмів аксонального транспорту продовжуються, відкриваючи нові перспективи для розуміння та лікування неврологічних розладів

Оболонки периферичного нерва: будова, функції та значення

ПН складається з нервових волокон (аксонів), оточених трьома шарами сполучнотканинних оболонок, які забезпечують їхню цілісність, ізоляцію, живлення та захист від механічних впливів. Ці оболонки — ендоневрій, періневрій та епіневрій — утворюють складну багаторівневу систему, яка підтримує провідність імпульсів, запобігає пошкодженням і сприяє регенерації після травм [30].

Ендоневрій

Ендоневрій — це найглибший рівень оболонок ПН. Він оточує кожен аксон разом із його мієліновою або немієліновою оболонкою. Ця структура складається з пухкої сполучної тканини, у якій містяться:

- **Тонкі колагенові волокна (переважно III типу)**, що підтримують структуру аксона та забезпечують його гнучкість.
- **Фібробласти**, які беруть участь у виробленні міжклітинного матриксу та колагену.
- **Капіляри**, що доставляють кисень і поживні речовини до аксона.

- **Макрофаги**, що виконують захисну функцію та сприяють очищенню тканин у разі ушкодження.

Ендоневрій виконує кілька важливих завдань:

- **Ізоляція нервових волокон** – запобігає перехресному збудженню між сусідніми аксонами, що забезпечує точність передачі імпульсів.
- **Захист від механічних впливів** – амортизує незначні пошкодження та підтримує цілісність волокна.
- **Сприяння регенерації** – у разі травми формує мікросередовище, яке підтримує ріст нових аксонів у напрямку до їхніх мішеней.

Якщо ендоневрій залишається інтактним після ушкодження нерва, відновлення відбувається значно швидше, оскільки нові аксони можуть проростати по вже існуючих «тунелях».

Периневрій

Периневрій — це щільна сполучнотканинна оболонка, яка оточує групи нервових волокон, утворюючи нервові пучки. Його структура включає декілька шарів плоских периневральних клітин, які щільно з'єднані між собою, створюючи бар’єр, що регулює обмін речовин між нервом і навколишнім середовищем.

- **Формування гемато-нервового бар’єра** – периневрій обмежує неконтрольоване проникнення токсинів, імунних клітин та інших молекул у нервові пучки, що забезпечує стабільність внутрішнього середовища нерва.
- **Захист від механічного навантаження** – рівномірно розподіляє тиск, що діє на нерв під час рухів або внаслідок компресії.
- **Підтримка стабільного іонного балансу** – важлива для збереження нормальної електрофізіологічної активності нервових волокон.

Пошкодження периневрію може порушувати захисний бар’єр, що призводить до підвищеної чутливості нерва до зовнішніх впливів, розвитку запалення та уповільнення регенераційних процесів.

Епіневрій

Епіневрій — це зовнішня оболонка ПН, яка забезпечує його механічну стійкість та захист. Він складається з щільної сполучної тканини, що містить:

- **Колагенові волокна (переважно I типу)** – додають міцності та стійкості до розтягнення.
- **Еластичні волокна**, що забезпечують гнучкість нерва.
- **Кровоносні судини**, які живлять нервову тканину.
- **Жирову тканину**, що виконує амортизуючу функцію.

Епіневрій виконує наступні функції:

- **Механічний захист** – захищає нерв від травматичних впливів, розтягнень та здавлення.
- **Підтримка кровопостачання** – забезпечує доступ поживних речовин та кисню до внутрішніх шарів нерва.
- **Регуляція внутрішньоневрального тиску** – сприяє рівномірному розподілу навантаження та зменшенню ризику ішемії.

Нейролемоцити як ключові елементи ПНС

ШК є основним типом гліальних клітин ПНС, що забезпечують життєздатність, захист і функціональність периферичних нервових волокон. Вони відіграють ключову роль у мієлінізації, метаболічній підтримці нейронів, регенерації нервів та модуляції імунної відповіді.

ШК диференціюються на два основних типи:

1. **Мієлінізуючі ШК** – забезпечують формування мієлінової оболонки, що ізолює аксони та суттєво підвищує швидкість проведення потенціалів дії завдяки сальтаторному механізму провідності.
2. **Немієлінізуючі ШК** – супроводжують дрібні немієлінізовані аксони (С-волокна), виконуючи підтримуючі та метаболічні функції [31, 32].

Обидва типи клітин відіграють важливу роль у функціонуванні ПНС, а їхня здатність до трансформації в регенеративний фенотип робить їх ключовими у процесах нейрорегенерації.

Основні функції ШК:

1) Мієлінізація та електрична ізоляція аксонів

Мієлінізуючі ШК забезпечують утворення мієлінової оболонки шляхом багаторазового обгортання плазматичної мембрани навколо аксона. Цей процес значно підвищує швидкість проведення нервового імпульсу та знижує енергетичні витрати нейрона [33]. Основні структурні білки мієліну:

- **P0 (Protein zero)** – основний адгезійний білок периферичного мієліну, що забезпечує стабільність мієлінової оболонки.
- **PMP22 (Peripheral myelin protein 22)** – бере участь у регуляції мієлінізації та підтримує структурну організацію оболонки.
- **MBP (Myelin basic protein)** – забезпечує щільне з'єднання мембранних шарів мієліну [34].

Наявність перехватів Ранв’є в мієліновій оболонці дозволяє стрибкоподібну провідність, що суттєво збільшує швидкість передачі імпульсів.

2) Метаболічна підтримка та нейропротекція

ШК відіграють критично важливу роль у метаболічному забезпеченні нейронів, що особливо актуально для немієлінізованих аксонів, які не мають власних запасів енергії. Основні механізми підтримки:

- **Транспортування енергетичних субстратів** – передача глюкози, лактату, амінокислот до аксонів через спеціалізовані транспортери (MCT1, MCT4).
- **Регуляція іонного гомеостазу** – підтримка балансу Na^+, K^+, Cl^- та pH через експресію іонних каналів та насосів.
- **Продукція нейропротекторних факторів** – секреція факторів росту та антиоксидантних молекул для захисту від оксидативного стресу [35, 36].

Ця підтримка є особливо важливою у стані ішемії або нейродегенерації, коли нейрони потребують додаткових ресурсів для виживання.

3) Регенерація ПН

Після ушкодження **ШК** переходять у репаративний фенотип та сприяють відновленню нервів за допомогою кількох механізмів:

- **Активація Валлерівської дегенерації** – видалення залишків пошкоджених аксонів.
- **Секреція нейротрофічних факторів**: NGF (nerve growth factor), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor) [37].
- **Формування Bands of Büngner** – спеціалізованих структур, які направляють регенеруючі аксони до місця ушкодження [38].

4) Імуномодулююча функція

Після травми ШК беруть активну участь у модуляції запальної реакції, що є критичним для успішного відновлення. На ранніх стадіях ушкодження вони продукують прозапальні цитокіни [39]:

- **IL-6 (інтерлейкін-6)** – стимулює активацію макрофагів.
- **TNF-α (фактор некрозу пухлин α)** – бере участь у деградації пошкоджених тканин.
- **LIF (leukemia inhibitory factor)** – залучає імунні клітини до місця ушкодження.
- При перетворенні у М2-імунорегенеративний фенотип ШК стимулюють ангіогенез, ремієлінізацію та ріст аксонів, що забезпечує повноцінне відновлення функції нерва.

ШК є незамінними у структурній, функціональній та регенеративній організації ПНС. Вони не лише забезпечують мієлінізацію, але й виконують метаболічну, трофічну та імуномодулюючу функції, що критично важливо для підтримки нервової тканини. Унікальна здатність ШК до трансформації у регенеративний фенотип дає змогу ПН ефективно відновлюватися після травм, на відміну від ЦНС, де подібні процеси є значно менш вираженими. Саме тому

вивчення механізмів їхньої роботи та регенерації відкриває перспективи у відновленні нервових функцій, лікуванні периферичних нейропатій та розробці клітинних терапій для нервової системи.

1.2. Класифікація ушкоджень нерва

Для оцінки ступеня ушкодження ПН найчастіше використовують класифікації Seddon та Sunderland.

Класифікація Seddon (1943)

Seddon запропонував три рівні травматичного ушкодження нервів [40]:

1. **Невропраксія** – тимчасове порушення провідності нерва без структурних пошкоджень. Відновлення функції відбувається повністю.
2. **Аксонотмезис** – ушкодження аксона при збереженні сполучнотканинних оболонок нерва. Відновлення можливе, але залежить від відстані до ефекторного органа.
3. **Нейротмезис** – повний анатомічний розрив нерва з деструкцією всіх його структур, що потребує хірургічного лікування.

Класифікація Sunderland (1951)

Sunderland деталізував класифікацію Seddon, виділивши п’ять ступенів ушкодження [41]:

- **I ступінь** (**Невропраксія**) – транзиторне порушення функції без пошкодження аксона. Повне відновлення.
- **II ступінь** (**Аксонотмезис**) – ушкодження аксона зі збереженням ендоневрію, периневрію та епіневрію. Відновлення можливе без хірургічного втручання.
- **III ступінь** – ушкодження аксона та ендоневрію при збереженні периневрію й епіневрію. Відновлення часткове, можливе утворення рубцевої тканини, іноді потрібне хірургічне лікування.
- **IV ступінь** – ураження аксона, ендоневрію та периневрію із збереженням лише епіневрію. Спонтанне відновлення неможливе, необхідне хірургічне втручання.

- **V ступінь (Нейротмезис)** – повний перетин нерва з втратою всіх його структур. Відновлення можливе лише за допомогою мікрохірургічного відновлення.

Прогноз відновлення

- **I–II ступені** – висока ймовірність повного відновлення.
- **III ступінь** – можливе часткове відновлення, але може знадобитися хірургічне втручання.
- **IV–V ступені** – без оперативного лікування функція нерва не відновлюється.

1.3. Реакція периферичного нерва на ушкодження: патофізіологічні та молекулярні механізми

Ушкодження ПН викликає зміни в тілі нейрона, його проксимальній і дистальній частинах, а також у зоні травми, характер яких визначається тяжкістю травми. Розрізняють п’ять основних ступенів ушкодження ПН [41], кожен з яких має свої морфологічні та функціональні особливості.

Ушкодження I ступеня

Невропраксія є найменш тяжким типом ушкодження нерва, при якому зберігається анатомічна цілісність аксона та його сполучнотканинних оболонок, однак виникає тимчасовий блок нервової провідності. Основним механізмом розвитку є локальна демієлінізація [42], спричинена механічною компресією, ішемією або розтягненням нерва, що призводить до порушення проведення нервового імпульсу через уражену ділянку. Функціональний блок нервового сигналу пояснюється порушенням структури мієлінової оболонки, що утворена. Втрата мієліну призводить до значного зменшення швидкості проведення імпульсу або його повної зупинки на рівні ушкодження. Важливою особливістю невропраксії є те, що внутрішньоклітинні структури аксона, включаючи мікротрубочки та нейрофіламенти, залишаються інтактними, що створює передумови для швидкого відновлення функції після ремієлінізації [43].

Ушкодження II ступеня

Травматичне ушкодження аксонів без руйнування ендоневральної оболонки (аксонотмезис) супроводжується вираженими морфологічними

змінами як у тілі нейрона, так і в самих аксонах. У перші 48 годин після травми відбувається витік внутрішньоаксональної рідини, набряк дистального відрізка аксона та поступове зникнення нейрофібрил [44]. Водночас у тілі нейрона спостерігається хроматоліз: ядро перикаріона збільшується в об'ємі, зміщується до периферії, відбувається розпад тілець Ніссля, що вказує на метаболічне переключення нейрона на процеси регенерації. Гліальні клітини формують перинейрональну гліальну ізоляцію, яка, ймовірно, необхідна для відновлення нейрона [45]. Відновлення можливе двома шляхами. Перший – колатеральне розгалуження інтактних аксонів, що відбувається у разі ушкодження менш ніж 30% аксонів. Цей процес починається в перші 4 дні після травми і може тривати місяці. Другий шлях – регенерація аксонів, що характерна для ушкодження понад 90% аксонів, проте цей процес є більш тривалим і складним [46]. Важливим етапом відновлення є валлерівська дегенерація, яка розпочинається через 24–36 годин після ушкодження і включає повну фрагментацію аксона та мієліну. У цей період відбувається активація ШК, які відіграють центральну роль у процесах очищення ушкоджених ділянок та створенні умов для регенерації. Вже у перші 24 години після травми ШК починають збільшувати розмір своїх ядер і цитоплазми, що свідчить про їхню активну проліферацію [47]. Вони виконують функцію фагоцитозу залишків ушкоджених структур, виділяють нейротрофічні фактори, зокрема фактор росту нервів (NGF) та циліарний нейротрофічний фактор (CNTF), які стимулюють регенерацію аксонів [48]. У цей період відбувається інтенсивний поділ ШК, що призводить до утворення недиференційованих дочірніх клітин, здатних сприяти закриттю діастазу між двома сегментами нерва. Окрім того, новоутворені клітини ініціюють запальну відповідь, у яку активно залучаються ендоневральні опасисті клітини. Протягом перших двох тижнів після травми вони зазнають значної проліферації, що супроводжується вивільненням гістаміну та серотоніну, підвищенням проникності капілярів і полегшенням міграції макрофагів у зону ушкодження [49]. Останні разом зі ШК фагоцитують ушкоджені частинки аксона та мієліну. Фагоцитоз ШК підтримує білок MAC-2 [50]. У результаті цього процесу відбувається видалення пошкоджених ділянок

нерва та очищення зони травми, що створює сприятливі умови для його відновлення. Елімінування продуктів розпаду може тривати від одного тижня до кількох місяців [51]. На ранніх етапах після травми ендоневральні піхви набрякають, проте вже через два тижні їхній діаметр поступово зменшується. Після завершення очищення ендоневральних піхв від продуктів розпаду ШК з'єднуються між собою, формуючи ланцюги, відомі як стрічки Бюнгнера, які відіграють ключову роль у спрямуванні регенеруючого аксона до його органа-мішені [52]. Це сприяє повному або частковому відновленню функції нерва. Відомо, що після його ушкодження в проксимальній куксі аксона формується конус росту, а кальцій відіграє ключову роль у цьому процесі [53]. У структурі конуса росту містяться філоподії, які аналізують мікрооточення та спрямовують аксон до стрічок Бюнгнера. На початкових етапах філоподії хаотично орієнтовані, проте з часом їхній напрямок упорядковується завдяки підвищеній експресії актину та міозину, що забезпечує ефективну навігацію аксона до його мішені [54]. Вивільнення ШК фібронектину та ламініну сприяє адгезії конуса росту до базальної мембрани ендоневральної трубки, що значно підвищує ймовірність успішної регенерації. Проте проходження крізь рубцеву тканину може ускладнювати його просування. Щоб подолати ці перешкоди, конус росту виділяє протеази та активатори плазміногену, які розщеплюють рубцеву тканину, звільняючи шлях для відновлення аксона [55]. Зміни, що відбуваються в проксимальній частині нерва після його ушкодження, є складними та залежать від локалізації травми відносно тіла нейрона й ступеня її тяжкості. У більшості випадків проксимальний відрізок нерва зазнає обмеженого дегенеративного розпаду, який здебільшого зупиняється на рівні першого перехвату Ранв'є [56]. Однак у разі тяжкого ушкодження або якщо місце травми знаходиться в безпосередній близькості до тіла нейрона, можуть відбуватися незворотні зміни, включаючи апоптоз нейрона. Це зумовлено порушенням транспорту нейротрофічних факторів, зниженням постачання поживних речовин та дисбалансом внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що регулюють виживання клітини [57]. У разі тяжких ушкоджень проксимальної частини нерва в нейроні активується програма генетичної

перебудови, що переключає клітину на фазу регенерації. У цей період відбувається підвищена експресія генів, пов’язаних із ростом аксона, синтезом структурних білків і регуляцією міжклітинної взаємодії. Після досягнення регенеруючим аксоном цільової клітини генетична активність нейрона поступово повертається до стану підтримки гомеостазу [58]. У більшості випадків спонтанне відновлення втраченої функції відбувається природним шляхом і триває від кількох тижнів до кількох місяців, залежно від локалізації та тяжкості ушкодження.

Ушкодження III ступеня

У разі ушкодження III ступеня спостерігається виражена місцева реакція з розвитком інтенсивного запального процесу. Ураження відбувається в межах окремих пучків, що супроводжується їхнім набряком, ділянками крововиливів і залученням нервових волокон у межах еластичного ендоневрію. Запальна реакція активує міграцію макрофагів та фібробластів, які сприяють деградації некротизованих тканин та синтезу міжклітинного матриксу. Важливу роль відіграє надмірне відкладання колагену I та III типу вздовж зовнішньої поверхні базальної мембрани ШК [59]. Колагенова проліферація, разом із фіброзним ремоделюванням [60], створює механічний бар’єр для росту аксонів, що суттєво ускладнює регенерацію. Це призводить до дестабілізації внутрішньопучкової структури та формування веретеноподібної деформації ураженого сегмента нерва. У таких випадках спостерігається частковий або повний блок провідності нервового імпульсу. Дослідження свідчать, що надмірне накопичення колагену може спричиняти компресію збережених нервових волокон, посилюючи ішемічне ураження та подовжуючи період функціональної втрати [61, 62]. Відновлення після ушкодження III ступеня значно ускладнене через втрату орієнтації ендоневральних трубок і перешкоди для проростання нових аксонів. У разі повної облітерації ендоневральної трубки колагеновими волокнами ШК втрачають здатність до підтримки регенерації, що веде до незворотної втрати функції ураженої ділянки [63]. Денервація тканини-мішені триває доти, доки аксон не досягне своєї цільової структури або поки не відбудеться її повна фіброзно-рубцева трансформація. Встановлено, що

максимальний період ефективної реіннервації обмежений кількома місяцями, оскільки з часом денервовані м’язи піддаються атрофії, а сенсорні рецептори втрачають здатність до повторної функціоналізації. Таким чином, ушкодження III ступеня є критичним порушенням із високим ризиком незворотних наслідків, що потребує ретельного контролю запального процесу, стимуляції регенерації та, у разі необхідності, хірургічної корекції для відновлення функціональної провідності нерва.

Ушкодження IV ступеня

Це ушкодження характеризується повною деструкцією внутрішньопучкової структури нерва в межах субепіневрального простору. Внаслідок руйнування ендоневральної та периневральної оболонок, а також вираженого запального процесу, значно порушується орієнтований ріст аксона, що критично впливає на можливість спонтанної регенерації [64]. Макроскопічно уражена ділянка має вигляд веретеноподібного потовщення, спричиненого хаотичним проростанням регенеруючих аксонів у рубцево змінену тканину. Відсутність структурних обмежень з боку оболонок спричиняє їхню дезорганізовану міграцію у різних напрямках та площинах, що значно ускладнює формування функціонально інтактних нервових зв’язків. Гістологічно у ділянках найбільшого ураження нервові пучки розділені щільною фіброзною тканиною, яка формує механічний бар’єр для регенерації. Нервова тканина представлена невеликими групами ШК, що утворюють стрічки Бюнгнера, проте вони розмежовані вираженим ендоневральним фіброзом, що перешкоджає спрямованому росту аксонів. Додатково ураження супроводжується фіброзним потовщенням периневрію, що ще більше ускладнює регенерацію нервових волокон [65, 66]. Регенеруючі аксони в ураженій зоні мають значно менший діаметр, а більшість із них залишаються без мієлінової оболонки, що суттєво погіршує швидкість проведення нервового імпульсу. У ділянці ушкодження також відзначаються виражені судинні зміни: калібр кровоносних судин збільшений через потовщення інтими, що є наслідком хронічного запалення та васкулярного ремоделювання. Додатково спостерігаються ділянки облітерації судин, що призводить до ішемічного

ураження нервової тканини. Навколо судин накопичуються лімфоцити, що вказує на тривалий хронічний запальний процес, який сприяє подальшій дегенерації нервових структур [67]. У проксимальних і дистальних відрізках ушкодженого нерва виявляється щільне колагенове потовщення епіневрію над та між нервовими пучками, що ще більше ускладнює проникнення регенеруючих аксонів через уражену зону. Таке сполучнотканинне ремоделювання перетворює нерв на нееластичну структуру, яка втрачає можливість виконувати свою функцію. З огляду на значні порушення архітектоніки нервових пучків, виражене запалення та руйнування ендоневральних і епіневральних оболонок, спонтанне відновлення функції органу-мішені практично неможливе. Хірургічне лікування є єдиним варіантом відновлення функції.

Ушкодження V ступеня

Ушкодження V ступеня, або нейротмезис, є найтяжчим типом ушкодження ПН, що супроводжується повним анатомічним розривом як аксонів, так і їхніх оболонок, включаючи ендоневрій, періневрій і епіневрій. При такому ушкодженні аксональна регенерація суттєво ускладнена, оскільки втрачається орієнтація росту, а регенеруючі аксони можуть проростати в навколишні тканини без чіткого спрямування до органа-мішені. У місці розриву між проксимальною та дистальною куксами нерва утворюється сполучнотканинний місток, який виконує роль проміжного середовища для клітинної взаємодії та регенерації [68]. Дослідження A.-L. Cattin та співавт. [32] продемонстрували, що ця структура містить макрофаги (50%), нейтрофіли (24%), фібробласти (13%) та ендотеліальні клітини, що забезпечують формування нової васкулярної мережі. Гостра реакція на ушкодження ініціюється макрофагами, які є ключовими медіаторами запального процесу та відновлення. Вони здійснюють фагоцитоз залишків мієліну та некротизованих тканин, що є необхідною умовою для росту регенеруючих аксонів. Крім того, макрофаги відіграють критичну роль у запуску ангіогенезу через секрецію фактора росту ендотелію судин (VEGF-A), який стимулює формування нових кровоносних судин у зоні ушкодження [69]. Ангіогенез не лише покращує

постачання кисню та поживних речовин, а й відіграє безпосередню роль у регенерації, оскільки новоутворені кровоносні судини слугують "провідниками" для ШК. Нейролемоцити активно мігрують вздовж судин і формують ланцюги, подібні до стрічок Бюнгнера, які забезпечують напрямний ріст аксонів у бік дистальної кукси [69]. Успішна регенерація залежить від взаємодії конуса росту аксона з компонентами позаклітинного матриксу, серед яких ключову роль відіграють фібронектин і ламінін, що секретуються ШК [49, 70]. Ці білки є адгезійними молекулами, які сприяють прикріпленню аксона до базальної мембрани ендоневрію та його подальшому просуванню. Проте рубець, що утворюється в місці ушкодження, може значно ускладнювати аксональну регенерацію. Фіброзні клітини синтезують колаген I та III типу, що формує механічний бар’єр для конусів росту [71]. Для подолання цієї перешкоди аксони синтезують протеази та активатори плазміногену, які сприяють розщепленню позаклітинного матриксу і полегшують ріст у напрямку ендоневральної трубки [72]. Успішна регенерація аксонів значною мірою залежить від нейротрофічних факторів, які активуються внаслідок ушкодження ШК [70]. Одним із ключових факторів, що забезпечує виживання і ріст аксонів, є NGF. Цей білок відіграє важливу роль у модуляції експресії генів нейрона, що активує його внутрішньоклітинні механізми регенерації, включаючи синтез структурних білків та білків, що сприяють аксональному росту. Доведено, що NGF взаємодіє з рецепторами ШК у складі стрічок Бюнгнера, що сприяє метаболічній підтримці та зростанню регенеруючого аксона [73]. Однак досягнення ендоневральної трубки та проростання аксона не гарантує негайного відновлення функції. Для успішного відновлення нервової провідності необхідно пройти кілька ключових етапів регенерації, кожен з яких є критично важливим для формування функціонального з'єднання. Ремієлінізація є першочерговим процесом, що забезпечує відновлення мієлінової оболонки навколо регенеруючого аксона, що сприяє підвищенню швидкості та ефективності проведення нервового імпульсу. Збільшення діаметра аксона відіграє важливу роль у відновленні провідності, оскільки чим більший калібр аксона, тим краща його електрофізіологічна стабільність і здатність до передачі

імпульсів. Останнім етапом є функціональна реіннервація, що передбачає утворення стабільних синаптичних зв'язків із м'язовими волокнами або сенсорними рецепторами, забезпечуючи відновлення моторної або сенсорної функції відповідного органа-мішені [74]. Відновлення втраченої функції нерва залежить від низки критичних факторів, що визначають успішність регенерації. Довжина дефекту є одним із основних обмежувальних чинників: що більша відстань між проксимальною та дистальною куксами, то нижча ймовірність спрямованого проростання аксонів без втрати орієнтації [75]. Наявність щільної рубцевої тканини може значно ускладнювати регенерацію, оскільки фіброзні структури створюють фізичний бар'єр для росту аксонів і можуть спричиняти їхню хаотичну навігацію або формування нейром. Точність наведення аксонів є критично важливою для ефективної реіннервації, оскільки аксони мають проростати у відповідні ендоневральні трубки, що іннервують певні м'язові групи або сенсорні рецептори; будь-яке відхилення може спричинити неефективне функціональне відновлення або розвиток патологічних рефлексів. Життєздатність органа-мішені також є визначальним чинником, оскільки тривала денервація (>12–18 місяців) призводить до незворотних дегенеративних змін у м'язах і сенсорних структурах, що унеможливлює їхню повноцінну функціоналізацію навіть після успішного проростання аксонів [76]. Без хірургічного втручання часткове відновлення функції неможливе.

Mackinnon та Dellon додали VI ступінь, що описує змішані ушкодження (коли різні пучки одного нерва мають різний ступінь ушкодження) [73]; такий тип комбінованих уражень є характерним, зокрема, для тракційних травм (ТТ) нерва.

1.4. Тракційна травма периферичного нерва

ТТПН визначається як пошкодження, що виникає внаслідок надмірного розтягнення нервового стовбура за межі його фізіологічних еластичних властивостей. ПН мають природну еластичність, яка дозволяє їм витримувати нормальні фізіологічні рухи без ушкоджень. Однак, коли сила розтягнення перевищує цю фізіологічну межу, відбувається структурне ушкодження нервових волокон та їх оболонок. Цей механізм відрізняється від травм

внаслідок прямого перерізання (лацерації) або компресії, хоча при складних політравмах ці типи ушкоджень можуть поєднуватися. Ключовим аспектом ТТ є дія сили розтягнення саме вздовж поздовжньої осі нерва. Швидкість розтягнення є критично важливим фактором. Швидке розтягнення особливо небезпечне і часто призводить до більш серйозних функціональних наслідків. Це пояснюється в'язкоеластичними властивостями нервової тканини: при швидкому прикладанні навантаження нерв не встигає пластично деформуватися, що спричиняє вищі пікові напруження та значніше руйнування його внутрішніх структур порівняно з повільним, поступовим впливом.

Спектр тракційних ушкоджень варіює – від мікроскопічних внутрішньостовбурових змін, таких як фокальна демієлінізація або розрив окремих аксонів, до повного анатомічного переривання цілісності нервового стовбура або навіть відриву (авульсії) нервового корінця від спинного мозку. Сила, що спричиняє тракцію, часто діє опосередковано – через різкі рухи кінцівок або вивихи суглобів. Типовими прикладами таких механізмів є: форсоване опускання плеча при одночасному нахилі голови у протилежний бік (що спричиняє тракцію плечового сплетення); сильне витягування кінцівки; вивихи великих суглобів (наприклад, плечового чи колінного); форсована інверсія стопи при травмах гомілковостопного суглоба, що може призвести до тракції загального малогомілкового нерва (ЗМН) [77, 78].

Провідною причиною ТТПН є високоенергетичні травми. До них належать: дорожньо-транспортні пригоди (особливо мотоциклетні, велосипедні на високій швидкості), падіння з висоти – усі вони можуть генерувати значні сили розтягнення, що діють на нерви кінцівок та сплетень. Мотоциклетні аварії, зокрема, асоціюються з надзвичайно високим ризиком тяжких ушкоджень плечового сплетення [79]. Проникаючі поранення (вогнепальні, ножові), хоча первинно й спричиняють лацерацію, часто мають додатковий тракційний компонент через дію ударної хвилі або зміщення тканин [79].

Ятрогенні причини також є важливими, зокрема пов'язані з хірургічними втручаннями. Натяг нервового стовбура під час операцій, особливо в ортопедії (ендопротезування суглобів, остеосинтез переломів, артроскопія), нейрохірургії

чи судинній хірургії, може спричинити ТТПН. Факторами ризику в хірургії є: неправильне позиціонування пацієнта на операційному столі, надмірне натягнення тканин ретракторами, прямі необережні маніпуляції поблизу нерва [80]. Туго накладені іммобілізуючі пов'язки (гіпсові, бандажі) також можуть призводити до комбінованих тракційно-компресійних нейропатій.

Окремо слід виділити тракційні ушкодження плечового сплетення під час ускладнених пологів. Вони виникають при маніпуляціях для виведення голівки або плечиків, а факторами ризику є: велика вага плода, затяжні пологи, сідничне передлежання, дистоція плечиків та використання акушерських інструментів. Частота таких травм становить приблизно 1-3 випадки на 1000 пологів [81]. Найчастіше уражається верхня частина сплетення (корінці C5-C6), що клінічно проявляється як параліч Ерба. Рідше спостерігається ураження нижньої частини (C8-T1) – параліч Клюмпке [82-85].

У контактних видах спорту (американський футбол, боротьба) поширені тимчасові тракційні ушкодження плечового сплетення, відомі як "стінгери" або "бернери" [86-88]. Вони зазвичай виникають при різкому форсованому відведенні голови від плеча під час зіткнення. Падіння під час спортивних заходів також можуть спричинити більш серйозні ТТ.

1.4.1. Клінічні прояви тракційної травми периферичного нерва

Симптоматика ТТПН залежить від локалізації ураженого нерва (або сплетення), ступеня тяжкості ушкодження (згідно з класифікаціями Седдона/Сандерленда) та типу переважно уражених нервових волокон (рухових, чутливих, вегетативних). ТТ часто призводять до змішаних сенсомоторних порушень з вегетативними дисфункціями.

Характер та вираженість клінічних проявів тісно корелюють зі ступенем ушкодження нерва. Нейропраксія (Ступінь I) зазвичай проявляється транзиторною руховою слабкістю та парестезіями, при цьому значна втрата чутливості, атрофія та вегетативні ознаки відсутні. На противагу, аксонотмезис (Ступені II-IV) та нейротмезис (Ступінь V) призводять до більш глибокого та стійкого рухового паралічу, вираженої втрати чутливості (аж до анестезії), часто супроводжуються нейропатичним болем, призводять до розвитку атрофії м'язів

з часом, і можуть мати вегетативні прояви. Таким чином, динаміка та патерн симптомів допомагають клініцисту оцінити тяжкість ушкодження.

1.4.2. Історичний контекст та ключові відкриття

Розуміння травм ПН розвивалося століттями, але ключові прориви XX століття суттєво змінили підходи до їх діагностики та лікування. Серед піонерів виділяються британські хірурги H. Platt (1928) та W. B. Highet & W. Holmes (1943).

Історія вивчення травм ПН сягає античності. Ще Гіппократ (460–370 до н.е.) описував наслідки травм нервів, зазначаючи, що перерізані нерви не мають здатності до зрощення, та застерігав від їх надмірного розтягнення під час лікування вивихів [89]. Гален (130–210 н.е.) зробив важливий крок, чітко диференціювавши нерви від сухожиль та зв'язок, і визначив їхню роль у передачі рухових та чутливих сигналів [89]. Проте, протягом багатьох століть панувала думка про незворотність пошкоджень нервів, а хірургічні маніпуляції на них вважалися небезпечними через ризик виникнення судом. Перші спроби хірургічного лікування, описані такими авторами, як Paulus Aegineta (VII ст.), Avicenna (XI ст.) та Guglielmo da Salicento (XIII ст.), полягали не в прямому зшиванні нерва, а в зближенні його кінців шляхом накладання швів на навколишні м'які тканини [89]. Ці методи були радше паліативними і відображали обмежене розуміння процесів регенерації. Значний прогрес у розумінні структури та реакції нервів на травму відбувся у XIX та на початку XX століття. Фундаментальним стало відкриття Augustus Waller (1850), який детально описав процес дегенерації дистального відрізку нервового волокна після його відділення від тіла нейрона – так звану Валлерівську дегенерацію [89]. Це відкриття заклало основу для розуміння біологічних процесів, що відбуваються після травми. Також були ідентифіковані ключові клітинні компоненти ПН: клітини Шванна (Theodor Schwann, 1839) та немієлінізовані волокна (Robert Remak, 1839) [90]. Поступово формувалося уявлення про здатність ПН до регенерації, хоча її механізми залишалися предметом дискусій. Важливу роль відіграла концепція нейротропізму, запропонована Santiago Ramón y Cajal, яка пояснювала спрямований ріст аксонів.

Незважаючи на ці ранні досягнення, до 1928 року знання про травми ПН залишалися фрагментарними, а хірургічне лікування часто було емпіричним. Відсутність чітких класифікацій та об'єктивних діагностичних методів ускладнювала ведення пацієнтів.

Публікація Harry Platt у 1928 році під назвою "Peroneal nerve complication of certain fractures" в журналі Journal of Bone and Joint Surgery стала знаковою подією у вивченні травм ПН. Хоча ускладнення з боку нервів при переломах були відомі й раніше, робота Платта вирізнялася фокусом на специфічному клініко-анатомічному патерні. Ключовим відкриттям Платта було встановлення чіткої кореляції між тяжкою привідною (adduction або varus) травмою колінного суглоба та розвитком паралічу ЗМН [91]. Основним механізмом він вважав тракцію нерва. ЗМН є особливо вразливим до тракційних сил через свої анатомічні особливості: він проходить поверхнево навколо головки малогомілкової кістки, де він відносно фіксований, що обмежує його поздовжню мобільність. При форсованому привідному русі в колінному суглобі, коли відбувається розкриття латеральної суглобової щілини, ЗМН зазнає значного натягу. Хоча тракція була визначена як первинний механізм, не можна виключати і вторинну компресію нерва внаслідок набряку, гематоми або зміщення кісткових фрагментів, особливо при супутніх переломах головки малогомілкової кістки. Важливим аспектом роботи Платта було те, що він пов'язав ушкодження ЗМН з комплексом супутніх ушкоджень структур колінного суглоба, характерних для аддукційної травми. Виділення тракції як основного механізму ушкодження ЗМН при аддукційній травмі було принципово важливим, оскільки це відрізняло його підхід від попередніх, які не завжди чітко диференціювали різні механізми травми (прямий удар, розрив гострим предметом, компресія, тракція). Це заклало підґрунтя для подальшого, більш глибокого вивчення патології саме тракційних ушкоджень, яке було здійснено Хайєтом та Холмсом.

Якщо робота Платта встановила клінічний зв'язок між певним типом травми та ушкодженням нерва, то дослідження W. Bremner Highet та W. Holmes, опубліковане в British Journal of Surgery у 1943 році під назвою "Traction injuries

to the lateral popliteal nerve and traction injuries to peripheral nerves after suture" , здійснило прорив у розумінні патофізіологічних процесів, що лежать в основі тракційних ушкоджень ПН [92]. Їхня робота базувалася на детальному клінічному, хірургічному та, що особливо важливо, гістологічному аналізі випадків тракційних ушкоджень ЗМН у людей, а також на експериментальних даних, отриманих на тваринах.

Хайєт та Холмс виявили низку ключових патологічних особливостей, характерних для тракційних ушкоджень:

- **Поширення ушкодження:** Однією з найважливіших знахідок було те, що патологічні зміни при тракції не обмежуються лише точкою максимального натягу, а поширюються на значну відстань вздовж нервового стовбура, як проксимально, так і дистально. Це суттєво відрізняє тракційні ушкодження від гострих перерізів, де зона ураження більш локалізована.
- **Дегенерація нервових волокон:** Тракція викликає пошкодження аксонів, що призводить до Валлерівської дегенерації дистальніше місця травми. Цей процес, характерний для аксонотмезису та нейротмезису, включає розпад аксонального цитоскелету та мієлінової оболонки. Також може відбуватися і ретроградна (проксимальна) дегенерація аксонів.
- **Інтраневральний фіброз:** Дослідники відзначили розвиток вираженого рубцювання всередині нерва (інтраневральний фіброз) як характерну рису тракційних ушкоджень. Проліферація сполучної тканини в ендо- та периневральних просторах створює щільний рубець, який стає серйозним механічним та біологічним бар'єром для регенерації аксонів, перешкоджаючи їхньому проростанню до дистальних відділів.
- **Судинні Порушення:** Тракція неминуче ушкоджує делікатну інтраневральну судинну мережу (vasa nervorum), що призводить до порушення кровопостачання, ішемії та геморагій всередині нерва. Ішемія поглиблює ушкодження нервових волокон та значно погіршує умови для їх виживання та подальшої регенерації. Експериментальні дані пізніше

підтвердили високу чутливість інтраневрального кровотоку до розтягнення: вже 8% видовження нерва знижує мікроциркуляцію на 50%, а 15% видовження призводить до майже повного її припинення [93].

- **Мікроскопічні Ушкодження при Макроскопічній Цілісності:** Можливо, найважливішим та найбільш впливовим висновком Хайєта та Холмса стало те, що нерв, який під час хірургічної ревізії виглядає макроскопічно неушкодженим (тобто зберігає свою анатомічну неперервність), насправді може мати серйозні та поширені мікроскопічні пошкодження. Ці пошкодження включають розриви окремих аксонів, демієлінізацію, інтраневральні геморагії та, що найголовніше, розвиток фіброзу.

Ці патологічні знахідки мали прямі наслідки для розуміння процесів регенерації. Хайєт та Холмс дійшли висновку, що спонтанне функціональне відновлення при тяжких тракційних ушкодженнях є малоймовірним або неповним, навіть якщо нерв залишається анатомічно цілісним. Поширений інтраневральний фіброз та судинні порушення створюють вкрай несприятливе середовище для проростання аксонів та їх реінервації цільових органів.

Таким чином, робота Хайєта та Холмса перенесла фокус досліджень з простого опису клінічної картини травми на глибоке вивчення патологічних процесів, що відбуваються всередині нервового стовбура при тракційному механізмі ушкодження. Вони продемонстрували, що тракція викликає комплексний каскад подій, що включає не лише механічне руйнування аксонів, але й ішемію та, що критично важливо, реактивний інтраневральний фіброз, який стає ключовою перешкодою на шляху до відновлення функції. Їхній висновок про можливу розбіжність між мікроскопічним виглядом нерва та його мікроскопічною структурою став революційним для хірургії ПН. Він поставив під сумнів надійність простого візуального огляду як єдиного критерію для оцінки ступеня ушкодження та вибору тактики лікування, тим самим створивши підґрунтя для розробки та впровадження більш об'єктивних методів діагностики.

Розуміння різних ступенів тяжкості ушкодження нерва, особливо при ТТ, детально описане Хайєтом та Холмсом, стало підґрунтям для створення зазначених вище більш формалізованих та клінічно значущих класифікаційних систем.

Таким чином, внесок Платта, Хайєта та Холмса не обмежується лише історичним значенням. Започатковане ними розуміння механізмів та патології травм ПН залишається фундаментальним для сучасних клініцистів та дослідників, які продовжують працювати над покращенням діагностики та лікування цих складних і часто інвалідизуючих станів.

1.4.3. Патофізіологічні механізми тракційного ушкодження

1. Механічне пошкодження аксональної мембрани та приплив кальцію

Коли нерв розтягується понад фізіологічну межу, його структурні елементи, особливо зовнішня оболонка аксона (аксональна мембрана) та його внутрішній каркас (цитоскелет), зазнають значного механічного напруження [94]. Цей стрес може спричинити:

- **Мікророзриви:** Порушення цілісності мембрани через утворення дрібних дефектів.
- **Підвищену проникність:** Навіть без видимих розривів, розтягнення може змінити конформацію мембранних білків, роблячи її більш проникною для іонів, які зазвичай не можуть вільно проходити. Особливо критичним є надходження іонів кальцію (Ca^{2+}) [95].

Механізм цього явища полягає в активації специфічних білків у мембрані – механочутливих іонних каналів, при механічному впливі. Ключову роль у цьому процесі відіграють канали TRPV4 та Piezo 1 [96]. Їхнє відкриття під дією розтягнення дозволяє іонам кальцію масивно надходити з позаклітинного простору всередину аксона.

Важливо відзначити, що навіть відносно невелике розтягнення нерва (приблизно 6%) вже здатне викликати зміни електричного потенціалу мембрани та активацію зазначених кальцієвих каналів. Це призводить до різкого підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію – потенційно до

50–100 мікромоляр (мкМ) [97]. Враховуючи, що в нормі концентрація вільного Ca^{2+} всередині клітини підтримується на дуже низькому (наномолярному) рівні, таке стрімке зростання є потужним стресовим сигналом для клітини.

2. Активація кальпаїнів та руйнування цитоскелету

Значний приплив Ca^{2+} та різке підвищення його внутрішньоклітинної концентрації діють як тригер для активації специфічних ферментів – кальпаїнів [98]. Це сімейство протеаз (ферментів, що розщеплюють білки), активність яких прямо залежить від присутності іонів Ca^{2+}. В умовах патологічного кальцієвого перевантаження активовані кальпаїни починають руйнувати ключові структурні білки всередині аксона [99].

Цитоскелет аксона, що забезпечує його форму, стабільність та транспортні шляхи, складається з:

- **Мікротрубочок:** Утворені з тубуліну та асоційованих білків (напр., MAP2); слугують "рейками" для аксонального транспорту.
- **Нейрофіламентів:** Забезпечують стабільність діаметру аксона та його механічну міцність.
- **Актинових філаментів:** Важливі для взаємодії компонентів цитоскелету та транспортних білків.

Мішенями для руйнівної дії кальпаїнів стають:

- **Спектрин:** Білок підмембранного цитоскелету, що підтримує цілісність клітинної мембрани.
- **Тубулін:** Основний компонент мікротрубочок.
- **MAP2 (Microtubule-associated protein 2):** Стабілізує мікротрубочки.
- **Нейрофіламенти.**

Масштаб руйнування може бути значним: показано, що протягом перших 24 годин після травми активація кальпаїнів може призвести до деградації (фрагментації) нейрофіламентів на 45% [99].

Загальні наслідки руйнування цитоскелету включають:

- **Порушення аксонального транспорту:** Блокування "рейок" для переміщення життєво важливих молекул та органел.

- **Втрата структурної стабільності:** Аксон втрачає форму та опірність.

Специфічно для тракційного ушкодження:

- **Порушення транспорту факторів росту:** Вже протягом 1 години після розтягнення може відбуватися розрив зв'язку між транспортним білком кінезином-1 та мікротрубочками. Це блокує доставку нейротрофічних факторів (напр., BDNF, NT-3) до дистальних частин аксона, позбавляючи їх підтримки [98].
- **Повна блокада транспорту:** Подальша деградація мікротрубочок призводить до повної зупинки як антероградного (від центру), так і ретроградного (до центру) транспорту, що ізолює дистальні сегменти аксона та прискорює їх дегенерацію.
- **Кальпаїнова деградація ключових білків:** Ще у дослідженнях Schlaepfer (1974) було показано, що активовані кальпаїни розщеплюють спектрин та білки, асоційовані з мікротрубочками, що веде до втрати аксоном здатності проводити імпульси та, зрештою, до його загибелі [100].

3. Демієлінізація: Пошкодження мієлінової оболонки

Мієлінова оболонка, що ізолює аксони та забезпечує швидку передачу нервових імпульсів (сальтаторну провідність), також вразлива до тракції.

- **Механічне руйнування:** Надмірне розтягнення може фізично пошкодити або зруйнувати мієлін. Особливо вразливими є вузли Ранв’є – перехвати між мієліновими сегментами, де концентруються іонні канали і де відсутній захисний шар мієліну [101]. Пошкодження цих зон призводить до уповільнення або блокування нервової провідності. Дослідження показали, що розтягнення на 15% може спричинити утворення вакуолей у мієліні протягом 24 годин, що підтверджується електронною мікроскопією [95].
- **Порушення сигнальних шляхів:** Механічний стрес може аномально активувати сигнальний шлях NRG1/ErbB2, який у нормі регулює мієлінізацію [102]. При травмі його дисрегуляція може

парадоксально призвести до зниження експресії ключових мієлінових білків (напр., P0, PMP22), сприяючи демієлінізації.

- **Ферментативна деградація:** Запальні процеси та клітинний стрес після травми призводять до підвищення активності ферментів, таких як матриксна металопротеїназа-3 (MMP-3) [103]. MMP-3 здатна розщеплювати білки мієліну (напр., основний білок мієліну – MBP), що безпосередньо сприяє його руйнації.
- **Вторинна демієлінізація:** Пошкодження самого аксона (набряк, руйнування цитоскелету) може опосередковано спричинити деградацію мієлінової оболонки, оскільки ШК, що її утворює, реагує на стан аксона, який вона огортає.

4. Порушення аксонального транспорту

Аксональний транспорт – це життєво важливий процес переміщення молекул, органел та інших компонентів вздовж аксона. Тракційні ушкодження порушують його через:

- **Пошкодження цитоскелету:** Руйнування мікротрубочок ("рейок") блокує транспортні шляхи.
- **Енергетичний дефіцит:** Ішемія (див. нижче) призводить до нестачі АТФ, необхідного для роботи моторних білків, що здійснюють транспорт [104].

Порушений транспорт зупиняє доставку необхідних ресурсів до синапсів та віддалених частин аксона, сприяючи їх дегенерації. Дослідження показують, що вже при 11% розтягненні кількість маркованих мотонейронів (що вказує на успішність ретроградного транспорту) та кровотік у нерві можуть зменшитися на 43% та 50% відповідно. Це свідчить про те, що навіть при відносно невеликому розтягненні, ішемічні зміни можуть бути основною причиною порушення транспорту, ще до значного механічного руйнування [105].

5. Ішемічне пошкодження

ПН мають власну систему кровопостачання – vasa nervorum. Розтягнення нерва може:

- **Стискати (компресувати)** ці дрібні судини.

- **Пошкоджувати їх стінки.**
- **Подовжувати та звужувати** їх просвіт.

Все це призводить до зменшення кровотоку (ішемії) та нестачі кисню (гіпоксії) в нервовій тканині. Наслідки ішемії:

- **Енергетичний дефіцит:** Порушення аеробного дихання та різке падіння виробництва АТФ.
- **Відмова іонних насосів:** Через брак АТФ порушується іонний баланс (накопичення Na^+, Ca^{2+} всередині, втрата K^+), що веде до деполяризації та блоку провідності.
- **Накопичення метаболічних відходів:** Лактат накопичується через анаеробний гліколіз, спричиняючи ацидоз (зниження pH).
- **Порушення гематоневрального бар'єру:** Підвищення його проникності сприяє набряку та проникненню токсичних речовин.

Дослідження показують, що розтягнення нерва на 15% може призвести до критичного стиснення vasa nervorum та блокування кровотоку [106].

6. Окисний стрес

Окисний стрес виникає при дисбалансі між утворенням активних форм кисню (АФК, ROS) та/або азоту (RNS) та здатністю антиоксидантної системи їх нейтралізувати. При ТТ джерелами ROS є:

- **Пошкоджені мітохондрії:** В умовах стресу (надлишок Ca^{2+}, механічне пошкодження) вони стають "негерметичними" і продукують супероксидний аніон-радикал (O_2^-) [107].
- **Ішемія-реперфузія:** Відновлення кровотоку після періоду ішемії парадоксально спричиняє сплеск утворення ROS [107].
- **Запальна реакція:** Імунні клітини (нейтрофіли, макрофаги) використовують ROS для боротьби з патогенами та очищення тканин ("окислювальний вибух"), але можуть пошкоджувати і здорові клітини.

ROS є високоактивними і викликають:

- **Перекисне окислення ліпідів:** Руйнування клітинних мембран (аксолеми, мієліну). Маркером цього процесу є малоновий

діальдегід (MDA). Дослідження показують, що рівень MDA може зрости вдвічі протягом 48 годин після травми нерва [107].

- **Окислення білків:** Порушення структури та функції ферментів, структурних та транспортних білків.
- **Пошкодження ДНК:** Розриви ланцюгів, модифікація основ, що може призвести до мутацій або загибелі клітини [107].

Терапевтичні підходи, спрямовані на зменшення окисного стресу, показали позитивні результати. Наприклад, застосування антиоксиданту N-ацетилцистеїну (NAC) після травми нерва дозволило знизити рівень MDA на 35% та покращити швидкість нервової провідності на 28% через 14 днів [108]. Це підтверджує значну роль окисного стресу в патогенезі ТТПН.

7. Запалення

Травма нерва неминуче запускає запальну реакцію, яка є необхідною для очищення та регенерації, але може й посилювати пошкодження, особливо в гострій фазі.

- **Ініціація:** Пошкоджені клітини вивільняють сигнали небезпеки (DAMPs) та продукти розпаду, активуючи резидентні імунні клітини (макрофаги, мастоцити).
- **Гостра фаза:**
  - **Нейтрофіли:** Швидко мігрують до місця травми (пік інфільтрації та асоційованого з ними прозапального цитокіну TNF-α, що може досягати 50 нг/мл, спостерігається приблизно на 3-й день [109]). Вони фагоцитують уламки, але також виділяють ROS та протеази, що можуть пошкодити оточуючі тканини.
  - **Макрофаги (M1-тип):** Прибувають пізніше (пік ~3-7 день), розвиваючись з моноцитів. M1-макрофаги ефективно очищують тканини, але також продукують прозапальні цитокіни (IL-6, IFN-γ) та MMP-9, яка руйнує позаклітинний матрикс, що може заважати регенерації та сприяти рубцюванню [110].
- **Фаза розрішення та регенерації:**

- **Макрофаги (M2-тип):** З часом макрофаги переключаються на M2-фенотип. Вони виділяють протизапальні цитокіни (IL-10, TGF-β) та фактори росту, що стимулюють регенерацію аксонів та проліферацію ШК [110].

- **ШК:** Активно беруть участь у фагоцитозі мієліну та виділенні факторів, що регулюють запалення та регенерацію.

Таким чином, запалення має як шкідливі (цитотоксичність, набряк, руйнування матриксу), так і корисні (очищення, стимуляція регенерації, імунорегуляція) аспекти. Баланс між цими фазами визначає результат відновлення нерва [110].

8. Біомеханічні особливості

Біомеханічна відповідь нерва на розтягнення є складною і визначається його композитною структурою (нервові волокна + сполучна тканина).

- **Нелінійна жорсткість:** Залежність "напруження-деформація" є нелінійною. Спочатку нерв відносно легко розтягується (випрямлення волокон, "toe region"), потім його жорсткість значно зростає (опір колагену та аксонів), далі можуть відбуватися незворотні (пластичні) зміни, і нарешті – розрив [111].

- **Ранні функціональні порушення:** Функціональні зміни (напр., порушення провідності) можуть виникати при значно меншому розтягненні (~6%), ніж структурні пошкодження, видимі мікроскопічно [111].

- **Три фази розтягнення:** Еластична (зворотна деформація), нееластична/пластична (незворотна деформація, мікроушкодження) та фаза розриву [112].

- **Вплив швидкості розтягнення:** При швидкому натягу нерв поводиться як більш жорсткий, витримує трохи більше навантаження перед розривом, але руйнується при меншому відсотковому видовженні та зазнає більш серйозних функціональних порушень [112].

- **Поширення ушкодження:** Через передачу напружень вздовж сполучнотканинних оболонок, пошкодження може поширюватися далеко від місця максимального натягу, ускладнюючи діагностику та прогноз.
- **Значення мікророзривів периневрію:** Навіть невеликі розриви щільної оболонки пучка (периневрію) можуть порушити гематоневральний бар'єр на цьому рівні та суттєво вплинути на електрофізіологічну провідність, пояснюючи значні функціональні дефіцити при відносно збереженій загальній структурі нерва.

Розуміння цих складних патофізіологічних та біомеханічних аспектів є ключовим для розробки ефективних стратегій діагностики, лікування та профілактики ТТПН.

1.5. Огляд та порівняння існуючих моделей нанесення тракційної травми

Однією з перших і класичних моделей була модель Hart (1968), яка вивчала пошкодження лицьового нерва у кроликів [15]. У цій моделі застосовувався спеціальний тензометричний пристрій із широкою стрічкою для фіксації нерва, що дозволяло точно вимірювати силу та тривалість натягу. Автор встановив, що інтермітуюча (переривчаста) тракція є менш шкідливою порівняно з постійною тракцією. Було доведено, що при інтермітуючій тракції нерви мали змогу періодично відновлювати кровопостачання, завдяки чому зменшувалася тяжкість структурних і функціональних порушень. Висновки автора свідчать про те, що найбільш імовірним механізмом травми при тракції є ішемія, яка виникає внаслідок механічного стискання судин і нервових волокон. Також Hart підкреслив важливість профілактики тривалої постійної тракції під час хірургічних втручань.

У своїй класичній роботі Haftek (1970) дослідив вплив поступового розтягнення тибіального нерва кролика за допомогою універсальної випробувальної машини «Instron» [13]. Ця модель дозволила визначити межу еластичності нервових структур і описати детальний гістологічний профіль пошкодження: первинно ушкоджується епіневрій, далі периневрій та ендоневрій. Важливим відкриттям стало те, що нерв після досягнення межі

еластичності втрачає здатність до швидкого відновлення, і ушкодження стає незворотним. Автор робить висновок, що епіневрій має вирішальну роль у захисті нервових волокон під час розтягнення, а його пошкодження є критичною точкою переходу від зворотної до незворотної травми.

Wu та співавтори (2014) запропонували модель миттєвого розтягнення шляхом падіння вантажу на нерв [112]. Використовуючи внутрішньоопераційний нейромоніторинг, дослідники продемонстрували, що амплітуда електроміографічного сигналу поступово знижується з ростом сили натягу, але можливе часткове відновлення функції нерва, якщо навантаження припинити вчасно. Автори дійшли висновку, що припинення тракції до втрати нервового сигналу значно підвищує шанси на відновлення функції нерва, тоді як її тривале збереження швидко призводить до незворотних ушкоджень. Це додатково підтверджує, що ішемія є ключовим механізмом пошкодження при тракційному ушкодженні нерва.

Обмеження існуючих моделей:

- Моделі Hart та Haftek використовують складне обладнання, що може обмежувати їх відтворюваність.
- Модель Wu та співавторів має такі недоліки: по-перше, вона ускладнює точний контроль сили натягу, а по-друге, призводить до додаткового ушкодження ділянки нерва під самим гачком.

ТППН є складним типом ушкоджень, що спричиняють глибокі морфологічні, біомеханічні та функціональні зміни. Численні дослідження підтверджують, що такі травми часто супроводжуються вираженим внутрішньоневральним фіброзом, ішемічними явищами, порушенням аксонального транспорту та значною запальною реакцією. Ці патологічні зміни суттєво ускладнюють природну регенерацію нервового волокна та відновлення його провідної функції.

Попри значний обсяг проведених досліджень, фундаментальні механізми ушкодження нервової тканини під дією розтягнення та оптимальні умови для її регенеративного потенціалу залишаються предметом активного вивчення. Експериментальні моделі відіграють ключову роль у досягненні глибокого

розуміння цих феноменів. Вони дають змогу детально вивчити динаміку змін, спричинених травмою, а також об'єктивно оцінити ефективність потенційних лікувальних підходів.

Дане дослідження ставило на меті створення простої, відтворюваної та доступної експериментальної моделі ТТПН, яка б дозволила детально дослідити травму в часі та оцінити ефективність хірургічного лікування.

1.6. Висновок до Розділу 1

У даному розділі представлено огляд сучасної літератури щодо анатомо-фізіологічних особливостей ПН, їх класифікації, механізмів реакції на ушкодження та специфіки ТТ. Розглянуто будову ПН на макро- та мікроскопічному рівнях, включаючи типи нейронів, особливості мієлінізованих та немієлінізованих волокон, сполучнотканинні оболонки (ендо-, пери- та епіневрій) та ключову роль ШК у підтримці структури, функції та регенерації нерва.

Проаналізовано загальновизнані класифікації ушкоджень ПН за Седдоном та Сандерлендом, які співвідносять ступінь анатомічного пошкодження з прогнозом відновлення. Детально описано патофізіологічні процеси, що розвиваються після травми різного ступеня тяжкості: від тимчасового блоку провідності при невропраксії до валлерівської дегенерації, запальної реакції за участю макрофагів, проліферації ШК та спроб аксональної регенерації з формуванням конуса росту та стрічок Бюнгнера при аксонотмезисі та нейротмезисі. Висвітлено основні перешкоди для успішного відновлення, зокрема формування інтраневрального фіброзу.

Особливу увагу приділено ТТПН як специфічному виду ураження, викликаному надмірним розтягненням. Розглянуто причини, клінічні прояви та історичні аспекти вивчення ТТПН, зокрема внесок Платта, Хайєта та Холмса. Представлено сучасні дані про складні патофізіологічні механізми ТТПН, включаючи пошкодження аксональної мембрани, приплив кальцію, активацію кальпаїнів, руйнування цитоскелету, демієлінізацію, порушення аксонального

транспорту, ішемію vasa nervorum, окисний стрес, запальну відповідь та біомеханічні особливості реакції нерва на розтягнення.

На завершення проведено аналіз існуючих експериментальних моделей ТТПН, відзначено їхні переваги та недоліки, зокрема проблеми зі стандартизацією сили натягу та відтворюваністю ушкодження. Цей огляд підкреслює актуальність подальшого вивчення патогенезу ТТПН та пошуку ефективних методів лікування, що потребує створення адекватних, контрольованих експериментальних моделей, чим і обгрунтовується мета даної дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкт та предмет дослідження

- **Об'єкт дослідження:** Тракційне ушкодження ПН
- **Предмет дослідження:** Морфофункціональні (функціонально-анатомічні), патогістологічні та морфометричні характеристики регенерації СН щурів після тракційного ушкодження та при застосуванні різних методів мікрохірургічного лікування.

2.2. Експериментальні тварини

Експериментальне дослідження проведено на 58 білих безпородних щурах-самцях масою 250–300 г, яких утримували в стандартних умовах віварію ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова" НАМН України, дотримуючись чинних норм біоетики. Всі процедури відповідали вимогам Директиви Ради ЄС 86/609/ЄЕС (1986), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (1986) та Закону України №3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" (2006). Протокол дослідження був схвалений Комітетом з біоетики ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України". Щурів утримували в умовах 12-годинного світло-темного циклу з вільним доступом до їжі та води. По завершенню експерименту тварини піддавалися евтаназії шляхом передозування тіопенталу-натрію.

2.3. Групи дослідження

Тварини були розподілені на 6 груп:

- **Група I** – Контрольна група- 8 тв.
- **Група II** – Тракційне ушкодження СН, оцінка на 15-ту добу-10 тв.
- **Група III** – Тракційне ушкодження СН, оцінка на 30-ту добу-10 тв.
- **Група IV** – Тракційне ушкодження СН, оцінка на 60-ту добу -10 тв.

- **Група V** – Тракційне ушкодження СН, резекція ушкодженої ділянки, тубаж-10 тв.
- **Група VI** – Тракційне ушкодження СН, резекція ушкодженої ділянки, шов-10 тв.

Генеральна сукупність склала 58 тварин.

2.4. Методи дослідження

У дослідженні використовували такі методи:

1. **Експериментальні:** Моделювання ТУСН у щурів за допомогою оригінальної методики (див. підрозділ 2.5).
2. **Хірургічні:** (Група V) Резекція ушкодженої ділянки СН. Відновлення цілісності СН за допомогою силіконового кондуїта (тубаж); (Група VI) Відновлення цілісності СН шляхом накладання епіневрального шва.
3. **Клініко-функціональні:** Оцінка індексу функції СН за методикою Bain-Mackinnon-Hunter.
4. **Морфологічні:** *Світлова мікроскопія:* Гістологічне дослідження з використанням гематоксилін-еозину, тіоніну за Нісселем, судану III за методом А.С. Горделадзе, пікрофуксину за ван-Гізоном; *Електронна мікроскопія:* Дослідження ультраструктури нервових волокон;

Морфометрія: Оцінка щільності аксонів, діаметра осьового циліндра, товщини мієлінової оболонки, співвідношення строми та паренхіми, кількості нейролемоцитів і фібробластів, відсоткової площі стромального інфільтрату, відсоткового співвідношення ядер до площі симпласту м’язових волокон (див. підрозділ 2.7).

5. **Статистичні:** Перевірка нормальності розподілу даних: критерій Шапіро-Уїлка. Порівняння груп: t-критерій Стьюдента (для даних з нормальним розподілом), критерій Манна-Уітні (для даних з ненормальним розподілом), однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим апостеріорним тестом Тьюкі (для даних з

нормальним розподілом), дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test) з подальшим апостеріорним тестом Данна (для даних з ненормальним розподілом). Оцінка статистичної значущості проводили із застосуванням χ^2-критерію Пірсона. Для множинного міжгрупового порівняння використовували корекцію Хольма-Бонферроні. Обробка даних здійснювали у GraphPad Prism v. 8.0 (GraphPad, США), R (версія 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing) у середовищі RStudio (версія 1.4.1106), а також StatSoft Inc. (2003) версія (12.6). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

2.5. Моделювання тракційного ушкодження СН з використанням пристрою NeuroStretch

Для моделювання дозованого ТУСН було розроблено та використано оригінальний пристрій NeuroStretch (Патент на корисну модель України № **u2024 05518**). Пристрій створено на базі модифікованого ранорозширювача Weitlaner-Loctite (рис.1) [16].

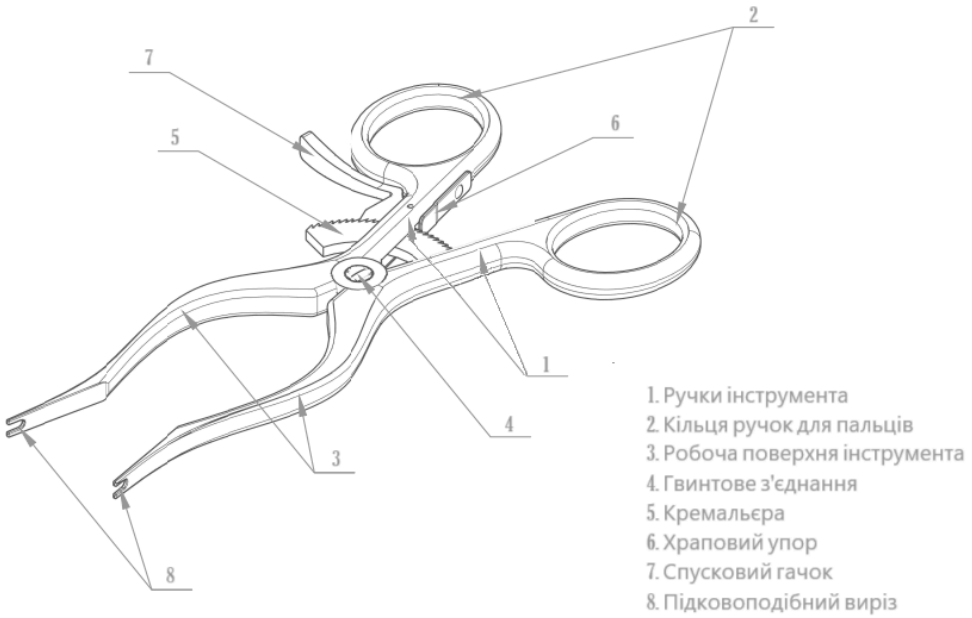


Рис. 1. *Схематичне зображення модифікованого ранорозширювача з кремальєрою.*

Дана методика дозволяє дозовано розтягувати нерв з контрольованою силою, що забезпечує стандартизацію ушкодження та відтворюваність результатів.

Опис пристрою NeuroStretch

Призначення: Моделювання ТТПН в експериментальних дослідженнях на тваринах.

Матеріал: медична сталь

Конструкція та принцип дії:

Пристрій NeuroStretch (рис. 1, 2А) є модифікованим ранорозширювачем Weitlaner-Loctite, адаптованим для моделювання ТУСН. Основні конструктивні зміни та принцип дії наступні:

- **Робочі поверхні:** зубці на браншах видалено (спиляно), робочі поверхні мають гладку циліндричну форму.
- **Система фіксації нерва:** на кінцях робочих поверхонь виконано підковоподібні вирізи для поздовжнього розміщення та утримання СН. Додатково використовується латексна гумка з вузликами на кінцях для надійнішої фіксації та запобігання випадковому зміщенню нерва.
- **Механізм дозованого розтягнення:** Розтягнення нерва контролюється шляхом ступінчастого переміщення спускового гачка вздовж стрижня з кремальєрою (храповим механізмом). Переміщення гачка на один зубець кремальєри призводить до збільшення сили натягу приблизно на 1 Н.

Переваги пристрою NeuroStretch:

- **Стандартизація ушкодження:** Забезпечує точне дозування сили та ступеня розтягнення нерва, що дозволяє отримувати стандартизовані та відтворювані результати.
- **Контрольованість:** Надає можливість контролювати силу натягу нерва.

- **Безпека фіксації:** Особливості конструкції (підковоподібні вирізи, латексна гумка) мінімізують ризик додаткового травмування нерва під час його закріплення.
- **Простота використання:** Пристрій відносно простий у застосуванні в експериментальних умовах.

Обмеження пристрою:

- **Тип моделювання:** Відтворює лише поздовжнє розтягнення як механізм тракційної травми.
- **Точність дозування:** Залежить від технічного стану храпового механізму (кремальєри) ранорозширювача.

Хірургічна процедура

Експериментальне дослідження проводили на щурах, попередньо анестезованих шляхом внутрішньочеревного введення суміші ксилазину (Sedazin, Biowet, Польща) в дозуванні 15 мг/кг і кетаміну (Calipsol, Gedeon Richter, Угорщина) в дозуванні 70 мг/кг, які були розведені у фізіологічному розчині. Тварин розміщували в положенні лежачи на животі з фіксацією кінцівок для стабілізації їхньої позиції під час хірургічного втручання. Голову щура вкривали операційною тканиною для захисту від подразнюючого впливу світла. Для зручності доступу до операційної зони та зменшення напруги у м'яких тканинах під задню кінцівку поміщали спеціальний валик. Задньо-бокову поверхню стегна щура голили та тричі обробляли 70% розчином етилового спирту та 5% розчином йоду. Над ділянкою стегна виконували лінійний розріз шкіри, після чого за допомогою тупої та гострої дисекції виділяли СН. Виділений нерв поміщали у спеціально створене ложе пристрою, де його фіксували для подальшого виконання тракції.

Моделювання травми через тягу

У початковому положенні, зображеному на рисунку 2B, спусковий механізм був закріплений таким чином, що нерв залишався без натягу.

Гачок при цьому розташовувався на шостому, сьомому і восьмому зубцях кремальєри з відліком справа наліво. У цьому стані довжина СН становила 7 мм, і він не зазнавав жодного навантаження.

Рис. 2. А — *пристрій NeuroStretch для нанесення ТТ;* ***В —*** *фіксація нерва до бранш інструмента; С — нанесення ТТ протягом 30 сек.*

Надалі, за допомогою вузлів на латексній гумці, нерв тісно прикріплювали до інструмента, гарантуючи його фіксацію під час процедури. Для початку процесу розтягування, спусковий гачок був переміщений вздовж стрижня кремальєри, зайнявши позицію на восьмому, дев'ятому та десятому зубцях. Це забезпечило точно контрольоване поздовжнє розтягнення нерва протягом 30 секунд, як показано на рисунку 2С. В результаті цього розтягування довжина нерва збільшилася до 18 міліметрів.

Використовуючи довжину нерва до та після розтягнення, можна було визначити збільшення довжини за формулою: **Збільшення довжини нерва (%) = (Зміна довжини / Початкова довжина) × 100%, де Зміна довжини = Довжина розтягнутого нерва – Початкова довжина = 18 мм – 7 мм = 11 мм. Отже, Збільшення довжини нерва (%) = (11 мм / 7 мм) × 100% ≈ 157,14%. Необхідно зауважити, що подальше переміщення спускового гачка на один зубець ліворуч призводило до розриву нерва.**

Ранорозширювач був сконструйований так, що переміщення гачка на одну поділку викликало прикладення сили в 1 ньютон (Н), що надавало можливість здійснювати точне дозування навантаження на нерв.

Зміщення гачка на 2 зубці кремальєри (з позиції 6, 7, 8 на 8, 9, 10) відповідає розтягненню нерва на 11 мм (з 7 до 18 мм).

Калібрування пристрою за допомогою динамометра встановило, що кожен зубець храпового механізму відповідає статичній силі натягу в 1 Н. Це означає, що переміщення на, наприклад, 2-му зубці фіксує гачок із статичним натягом 2 Н. Важливо розрізняти цю фіксовану статичну силу, яку підтримує механізм, і динамічне зусилля, що його прикладає хірург для подолання опору під час руху. Хоча динамічний рух описується Другим законом Ньютона (F=ma), головною характеристикою роботи пристрою є саме статична сила, що досягається після фіксації. Таким чином, принцип дії пристрою відповідає фізичним законам завдяки чіткому розмежуванню динамічних зусиль і статичного результату їх застосування.

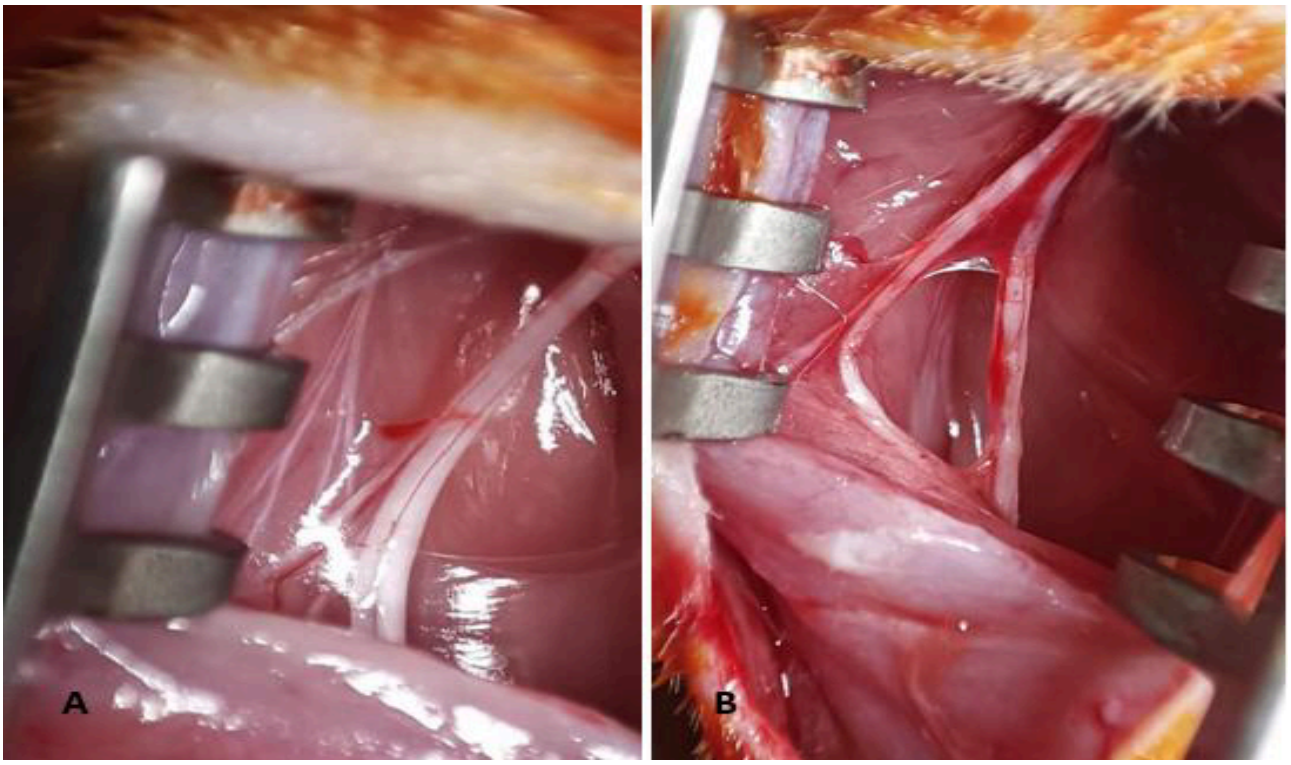


Рис. 3. *СН щура, до розтягнення* ***(А)*** *і після* ***(В).***

2.5.1. Хірургічні маніпуляції на різних термінах дослідження

У II, III та IV групах повторні втручання здійснювали відповідно на 15, 30 та 60-ту добу для забору матеріалу СН для патогістологічного дослідження.

У V групі на 30-ту добу після тракційного ушкодження виконували оперативне втручання, що включало висічення УДН та його відновлення із застосуванням техніки тубажу. Використовували стерилізовану γ-випромінюванням силіконову трубку, призначену для вентрикулярного шунтування у дітей. Трубку герметично пакували в індивідуальні поліетиленові контейнери відповідно до стандартних вимог. Її параметри: довжина — 6 мм, внутрішній діаметр — 1 мм, товщина стінки — (0,5±0,05) мм (рис. 4).

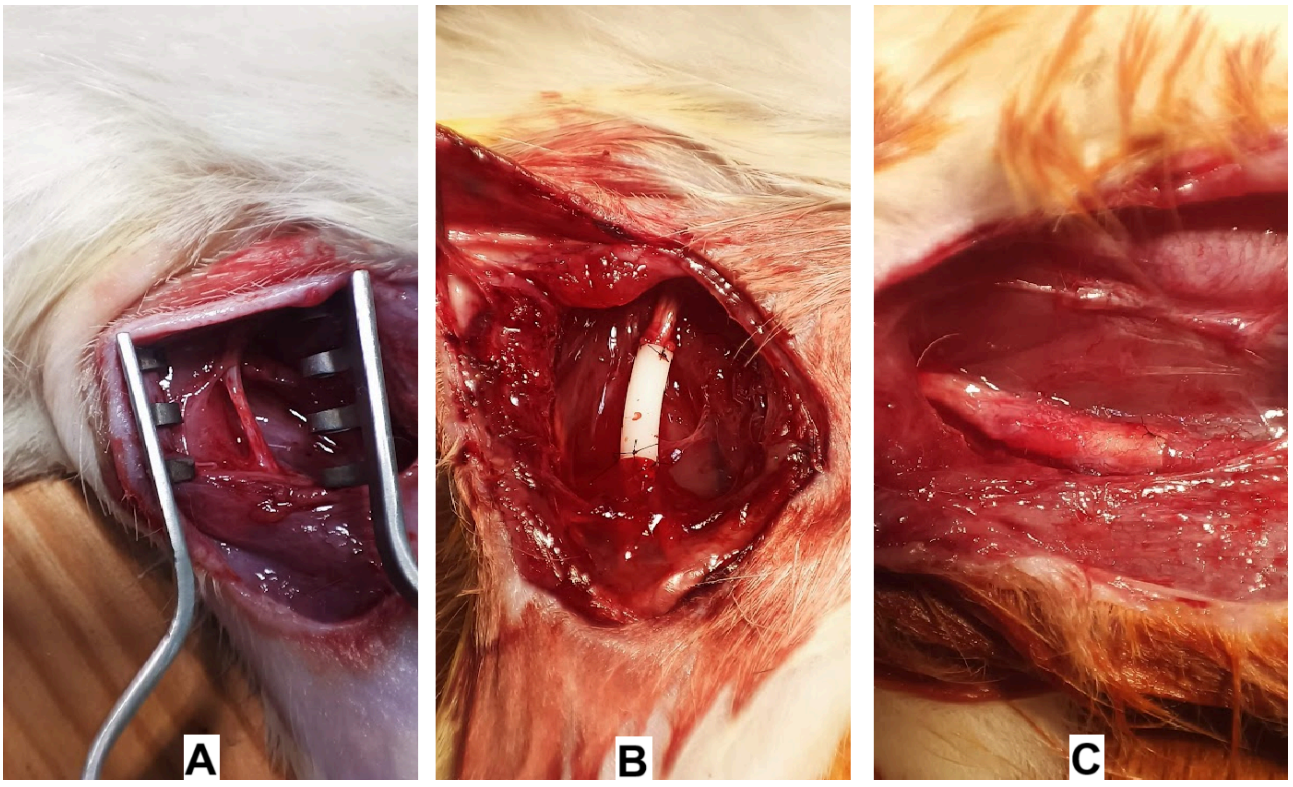


Рис. 4. *Етапи хірургічного втручання (30-та доба) та стан СН (60-та доба) у щурів II групи після нанесення ТТ:* ***A*** *— вигляд нерва до висічення ушкодженої ділянки;* ***B*** *— відновлення цілісності СН після висічення ушкодженої ділянки силіконовим кондуїтом;* ***C*** *— вигляд СН та імпланту на 60-ту добу після операції.*

У VI групі на 30-ту добу після індукції травматичного ушкодження СН проводили хірургічне видалення ушкодженої ділянки нерва. Місце ураження

візуалізували за допомогою мікроскопа (збільшення ×9). Для відновлення анатомічної цілісності нерва його проксимальний і дистальний кінці з'єднували шляхом накладання епіневральних швів (рис. 5).

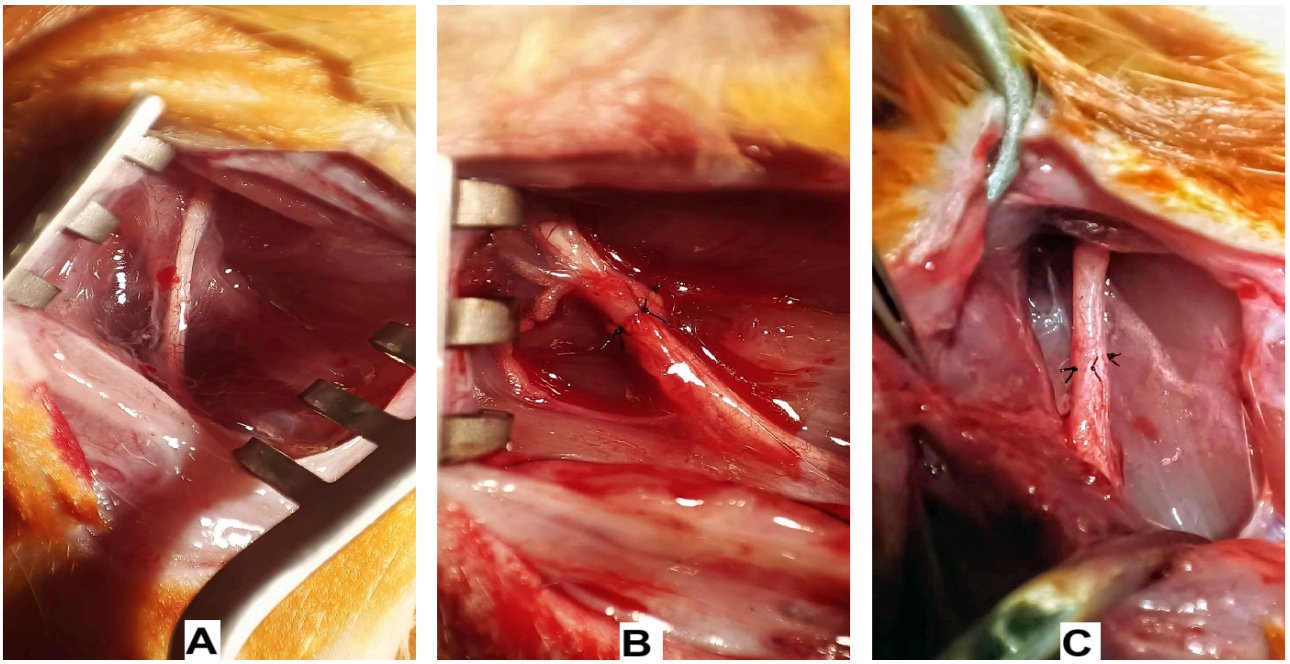


Рис. 5. *Етапи хірургічного втручання (30-та доба) та стан СН (60-та доба) у щурів VI групи після нанесення тракційної травми:* ***A*** *—Вигляд нерва до висічення ушкодженої ділянки;* ***B*** *— Процес висічення та накладання епіневральних швів;* ***C*** *— Вигляд СН на 60-ту добу після операції.*

На 60-ту добу у V та VI групах виконували повторне оперативне втручання для оцінки макроморфологічного стану СН, після чого тварин виводили з експерименту, як описано вище.

Післяопераційний догляд

Після того, як основні хірургічні процедури були завершені та досягнуто повного гемостазу, рану зашивали пошарово, застосовуючи лігатуру Novosyn 4\0, а шкіру обробили 5% розчином йоду. З метою запобігання можливим інфекційним ускладненням, у задню ділянку шиї підшкірно ввели розчин біциліну-5 (виробництва ОАО «Київмедпрепарат») у дозі 1 мільйон ОД на кілограм маси тіла. Для проведення протизапальної, протинабрякової і знеболювальної терапії інтраперитонеально ввели розчин дексаметазону (виробництва KRKA, Словенія) у дозуванні 6 міліграмів на кілограм маси тіла.

Після завершення операції тварину розмістили у спеціально обладнаному теплому боксі на підігрівальному килимку, щоб забезпечити їй комфортні умови для відновлення. Після операції проводили щоденний огляд тварин, оцінювали загальний стан, наявність ознак запалення в ділянці операційної рани, рухову активність кінцівки.

2.6. Методика проведення функціонального тесту відновлення сідничого нерва

Перед нанесенням ТУСН всім тваринам проводили тест на ходьбу через туннель [113]. Під час проходження вони залишали відбитки лап, попередньо забарвлених кольоровою гуашевою фарбою. Аналіз кожного відбитка здійснювали за такими параметрами:

- **PL (print length)** – довжина сліду лапи від п’ятки до третього пальця.
- **TS (toe spread)** – відстань між першим і п’ятим пальцями.
- **ITS (intermediate toe spread)** – відстань між другим і четвертим пальцями.

На основі цих показників визначали SFI, оскільки відновлення корисної функції кінцівки є найбільш наближеним до клінічної ситуації критерієм оцінки відновлення.

Розрахунок SFI здійснювали за формулою Bain-Mackinnon-Hunter [114]:

$$SFI = -38,3 \times \left(\frac{ePL - nPL}{nPL}\right) + 109,5 \times \left(\frac{eTS - nTS}{nTS}\right) + 13,3 \times \left(\frac{eITS - nITS}{nITS}\right) - 8,8$$

де **e** — показники експериментальної кінцівки, **n** — показники інтактної кінцівки.

Оцінку функціонального індексу СН повторювали після моделювання травми на 15-ту (II–VI), 30-ту (III–VI) і 60-ту (III) добу, а також на 30-ту і 60-ту добу (V, VI) після мікрохірургічного лікування. Це дозволяло простежити динаміку змін у функціональному стані СН та оцінити ефективність його відновлення.

2.7. Морфологічне дослідження

Терміни забору матеріалу:

- Група II: 15-та доба після моделювання ушкодження.

- Група III: 30-та доба після моделювання ушкодження.
- Група IV: 60-та доба після моделювання ушкодження.

Методика забору матеріалу:

Під загальною анестезією (як описано вище) виконували доступ до СН. Проксимальний кінець нерва позначали лігатурою (хірургічна нитка Ethicon (Ethilon) 9/0) для подальшої ідентифікації. Виділяли фрагмент СН довжиною 15-20 мм, який включав ділянку ушкодження, а також проксимальний та дистальний сегменти нерва.

2.7.1. Методика проведення світлової мікроскопії

Забраний матеріал фіксували в 4% розчині нейтрального формаліну протягом 24 годин. Після фіксації матеріал промивали, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації (70%, 80%, 90%, 96%, 100%) та заливали в парафін. З парафінових блоків виготовляли серійні поздовжні та поперечні зрізи товщиною 5 мкм за допомогою мікротома.

Зрізи забарвлювали:

- **Гематоксиліном та еозином:** для загальної оцінки структури тканини.
- **Тіонілом за Нісселем:** для візуалізації тіл нейронів (тигроїдної субстанції) та оцінки їх стану.
- **Суданом III за методом А.С. Горделадзе:** для виявлення ліпідів (продуктів розпаду мієліну).
- **Пікрофуксином за ван-Гізоном:** для оцінки стану сполучної тканини (колагенових волокон).

Препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа при збільшенні ×100, ×200, ×400.

Морфометричний аналіз (світлова мікроскопія):

Проводили кількісну оцінку морфологічних змін у препаратах СН. Використовували комп'ютерний аналізатор зображень CAI-01ABH (SELMI, Україна) з програмним забезпеченням Kappa opto-electronics GmbH (Німеччина). Дослідження виконували при стандартному оптичному збільшенні (об'єктив ×20, окуляр ×10).

Визначали такі показники:

1. **Щільність клітин строми та паренхіми (у дистальному сегменті нерва):** Підрахунок кількості клітин (окремо стромальних та паренхіматозних) у 10 випадково вибраних полях зору при збільшенні ×400 (об'єктив ×40, окуляр ×10).

2. **Співвідношення строма/паренхіма:** Розраховували відсоткове співвідношення площі, зайнятої стромою (сполучною тканиною), до площі, зайнятої паренхімою (нервовими волокнами), у проксимальному та дистальному відділах СН на 15-ту та 30-ту добу після моделювання ушкодження.

3. **Відсоткова площа стромального інфільтрату.**

4. **Відсоткове співвідношення ядер до площі симпласту м'язових волокон.**

Для обчислення показників 3 та 4 мікрофотографії препаратів зберігали у форматі JPEG та аналізували за допомогою сервісу ONLINE JPG TOOLS (onlinejpgtools.com/find-dominant-jpg-colors). Визначали п'ять домінантних кольорів, частка яких автоматично розраховувалася. Це дозволяло об'єктивно оцінити площу, зайняту різними тканинними компонентами, на основі їхнього забарвлення.

2.7.2. Методика проведення електронної мікроскопії

Для ультраструктурного дослідження відразу після забою тварин (евтаназія шляхом передозування тіопенталу натрію, як описано вище) виділяли фрагменти СН розміром 1,5 – 2 см.

Методика підготовки зразків:

1. **Первинна фіксація:** Фрагменти СН фіксували в суміші 4% параформальдегіду, 2,5% глютаральдегіду та 4% сахарози на 0,1 М фосфатному буфері (pH = 7,4).

2. **Постфіксація:** Після первинної фіксації матеріал додатково фіксували в 1% розчині чотириоксиду осмію [115].

3. **Зневоднення:** Проводили зневоднення зразків у спиртах висхідної концентрації (70%, 80%, 90%, 96%, 100%) та оксипропілені.

4. **Заливка:** Зневоднені зразки заливали в суміш епоксидних смол (епон-аралдит) за стандартною методикою [116].

5. **Ультратомія:** З епоксидних блоків виготовляли ультратонкі зрізи товщиною 70 нм за допомогою ультратома LKB (Швеція).

6. **Контрастування:** Для підвищення контрастності ультратонкі зрізи забарвлювали за методом Reynolds [117].

7. **Напівтонкі зрізи:** Також, виготовляли напівтонкі зрізи (товщиною 100-150 нм), які забарвлювали метиленовим синім-піроніном.

Дослідження:

Ультратонкі зрізи досліджували в електронному мікроскопі ПЕМ 100-1 (SELMI, Україна) при прискорювальній напрузі 60 кВ. Напівтонкі зрізи досліджували за допомогою світлового мікроскопа Axiophot (OPTON, Німеччина).

Морфометричний аналіз (електронна мікроскопія):

Проводили морфометричний аналіз ультраструктурних змін мієлінізованих нервових волокон. Визначали:

1. **Щільність нервових волокон:** Підрахунок кількості нервових волокон у тест-зоні площею 100 мкм².

2. **Коефіцієнт співвідношення товщини мієлінової оболонки (МО) до діаметра осьового циліндра (ОЦ):** МО/ОЦ.

Аналіз проводили на поперечних напівтонких зрізах з використанням комп'ютерного аналізатора зображень CAI-01ABH (SELMI, Україна) та програмного забезпечення Kappa opto-electronics GmbH (Німеччина). Дослідження виконували при однаковому збільшенні (об'єктив ×40, перехідник ×2, окуляр ×10).

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СІДНИЧОГО НЕРВА ПІСЛЯ КОНТРОЛЬОВАНОГО ТРАКЦІЙНОГО УШКОДЖЕННЯ

3.1. Загальні положення оцінки функціонального стану

Оцінка функціонального стану ПН після ТТ базується на комплексному аналізі клініко-функціональних та морфологічних параметрів. Це дозволяє об'єктивно оцінити ступінь пошкодження нервових структур, динаміку відновлення та ефективність застосованих методів лікування.

3.2. Результати оцінки SFI

У групах **II** та **III** не вдалося провести коректний розрахунок SFI через неможливість чіткої ідентифікації ключових параметрів відбитків лап. Як демонструє рис. 6, на 15-ту та 30-ту добу після травми відбитки експериментальної (правої) лапи не відображали необхідних чітких значень параметрів: PL (print length) – довжини сліду лапи від п'ятки до третього пальця, TS (toe spread) – відстані між першим та п'ятим пальцями, та ITS (intermediate toe spread) – відстані між другим та четвертим пальцями. Таким чином, кількісна оцінка функціонального відновлення в цих групах була визнана ненадійною.

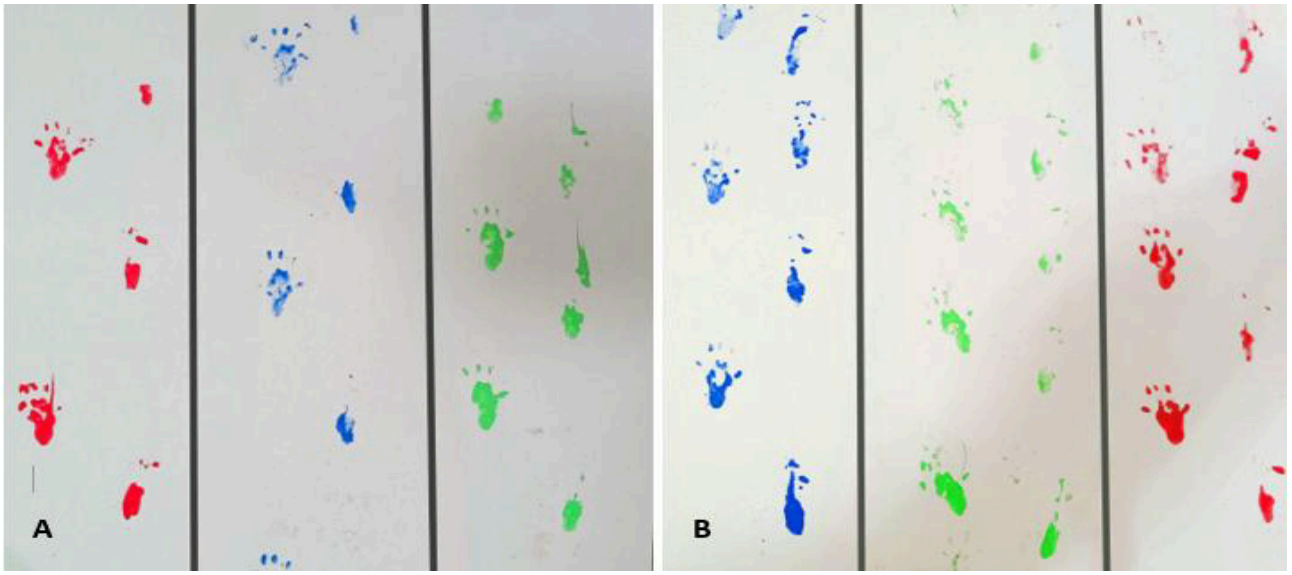


***Рис. 6. A** — відбитки лапок на 15-ту добу після ТУСН; **B** — відбитки лапок на 30 добу після ТУСН.*

У групі **IV** оцінка відновлення функції СН проводилася на 30-ту та 60-ту добу після травми. На 30-ту добу тест виявив відсутність значущого функціонального відновлення, що підтверджувалося неповними та розмитими відбитками лап (рис. 7А). Однак на 60-ту добу спостерігалося значне покращення – відбитки стали чіткими та повними (рис. 7Б), що вказує на суттєве відновлення функції нерва. Візуальні зміни стану нерва на різних етапах відображено на рис. 8.

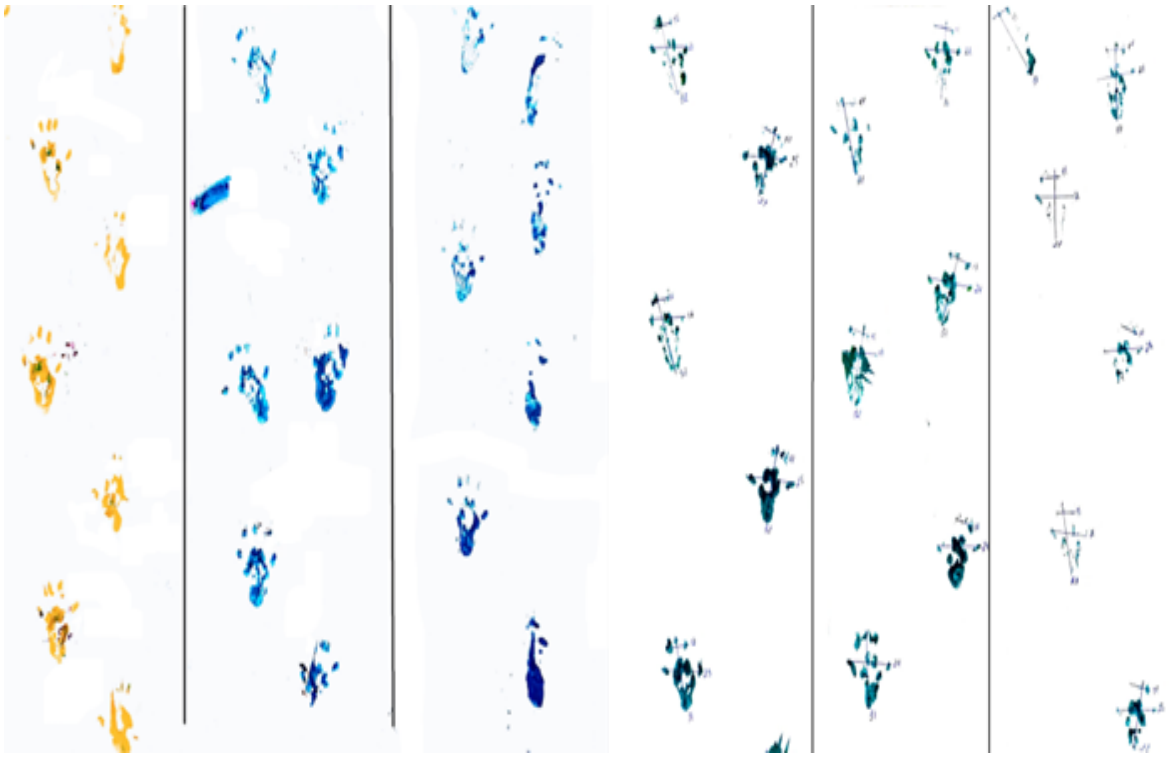


Рис. 7. *Відбитки задніх лап щурів IV групи:* ***А*** *— на 30 добу після ТУСН,* ***В*** *— на 60 добу після ТУСН*

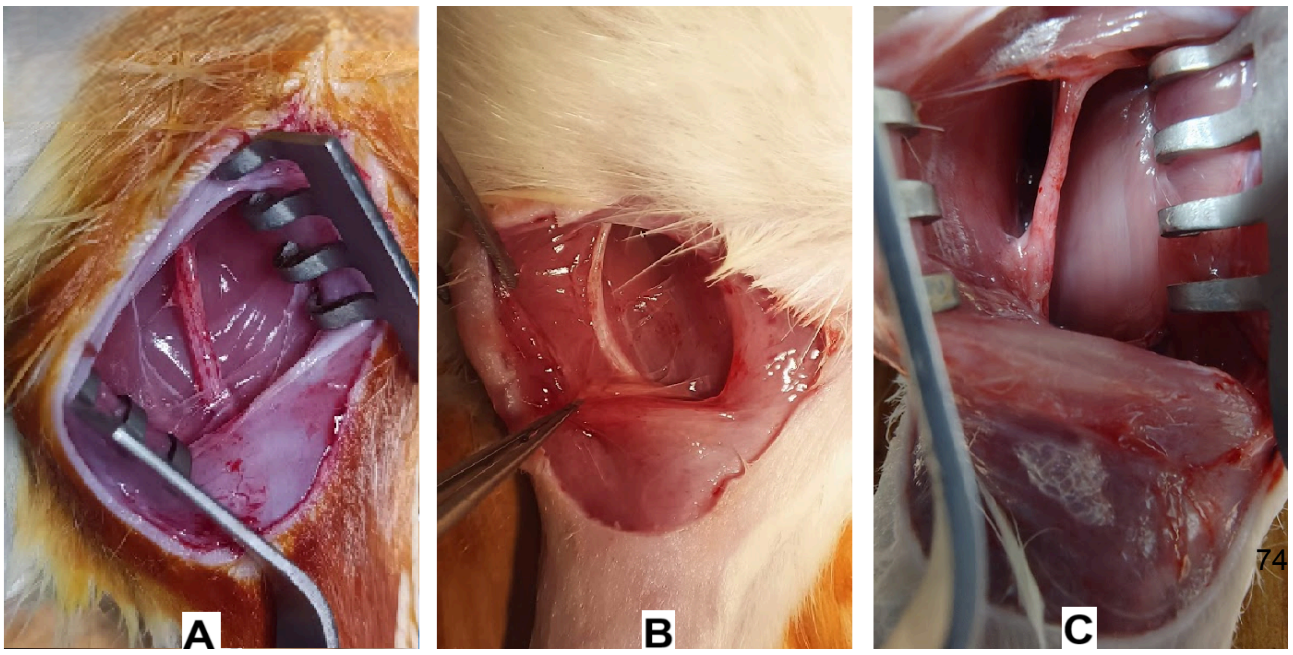


Рис. 8. *Морфологічні зміни СН у щурів IV групи:* ***A*** *— безпосередньо після тракційної травми;* ***B*** *— 30-та доба після травми;* ***C*** *— 60-та доба після травми.*

Статистичний аналіз результатів тесту «ходьба по доріжці» для групи IV наведено в **таблиці 1**. На 60-ту добу медіана SFI становила -2.753 (95% ДІ: -7.3006; 0.999), що відповідає майже повному відновленню функції СН.

Таблиця 1. Показники тесту "ходьби через туннель" IV групи. 60 доба після травми СН.

Показник	**Інтактна лапка**	**Експериментальна лапка**	**P***	**Коефіцієнт варіації, %**
PL	32.0 (95% ДІ: 31–33)	32.0 (95% ДІ: 32–33)	0.2477	4.676 (95% ДІ: 1.946–10.141) / 2.427 (95% ДІ: 1.682–8.535)
TS	23.5 (95% ДІ: 21–24)	24.0 (95% ДІ: 24–25)	0.0046	4.474 (95% ДІ: 2.706–13.032) / 3.293 (95% ДІ: 2.249–5.094)
ITS	12.0 (95% ДІ: 11–13)	13.0 (95% ДІ: 12–14)	0.0001	6.873 (95% ДІ: 4.558–15.612) / 8.888 (95% ДІ: 4.681–10.657)

* - Пермутаційний тест для показників PL, TS, ITS

У групі **V** на 30-ту та 60-ту добу після тубажу СН спостерігалося лише часткове відновлення функції нерва, що відображалося у неповних відбитках лап (рис. 9), вказуючи на недостатню регенерацію нервових волокон. Розрахунок SFI в цій групі був неможливий через відсутність необхідних параметрів.

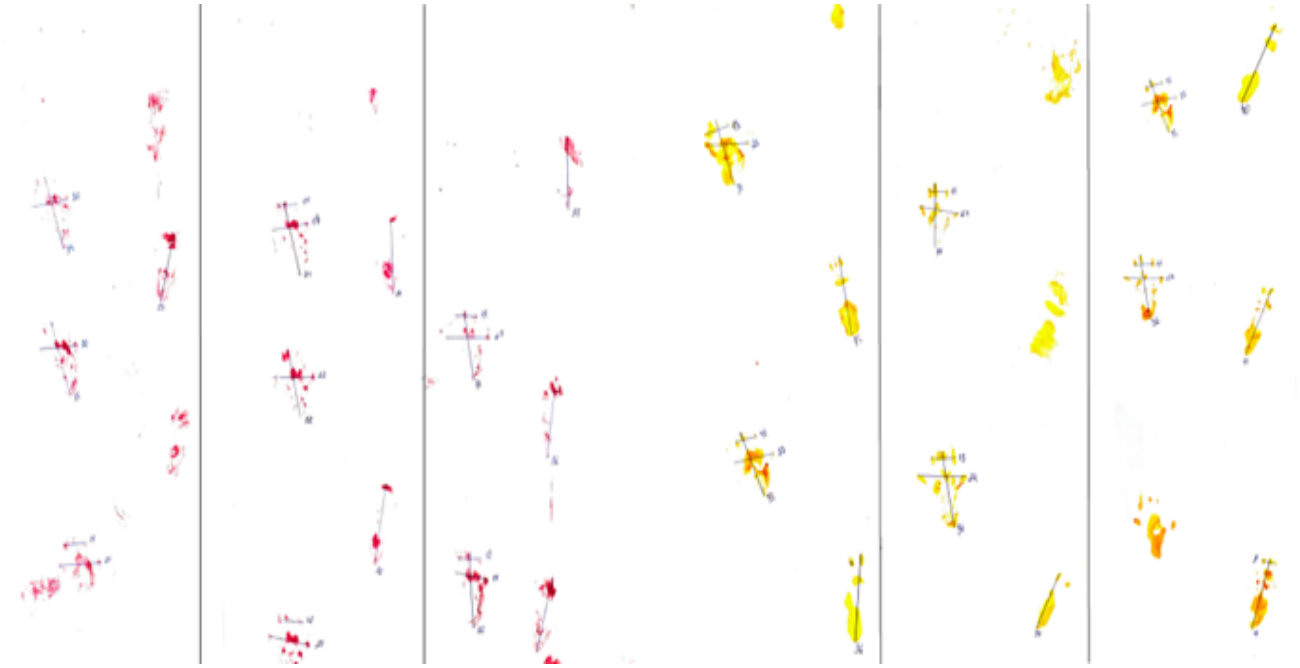


Рис. 9. *Відбитки задніх лап щурів V групи:* ***А*** *— на 30 добу після тубажу СН,* ***В*** *— на 60 добу після після тубажу СН.*

У більшості щурів, які отримали тубаж СН, спостерігалося проростання аксонів за межі імпланту. Це пов'язано з недостатнім внутрішнім діаметром силіконової трубки та/або утворенням рубцевої тканини, що створювало перешкоди для повноцінної регенерації нерва, що може обмежувати ефективність цього методу відновлення нерва в даному експерименті (рис. 10).

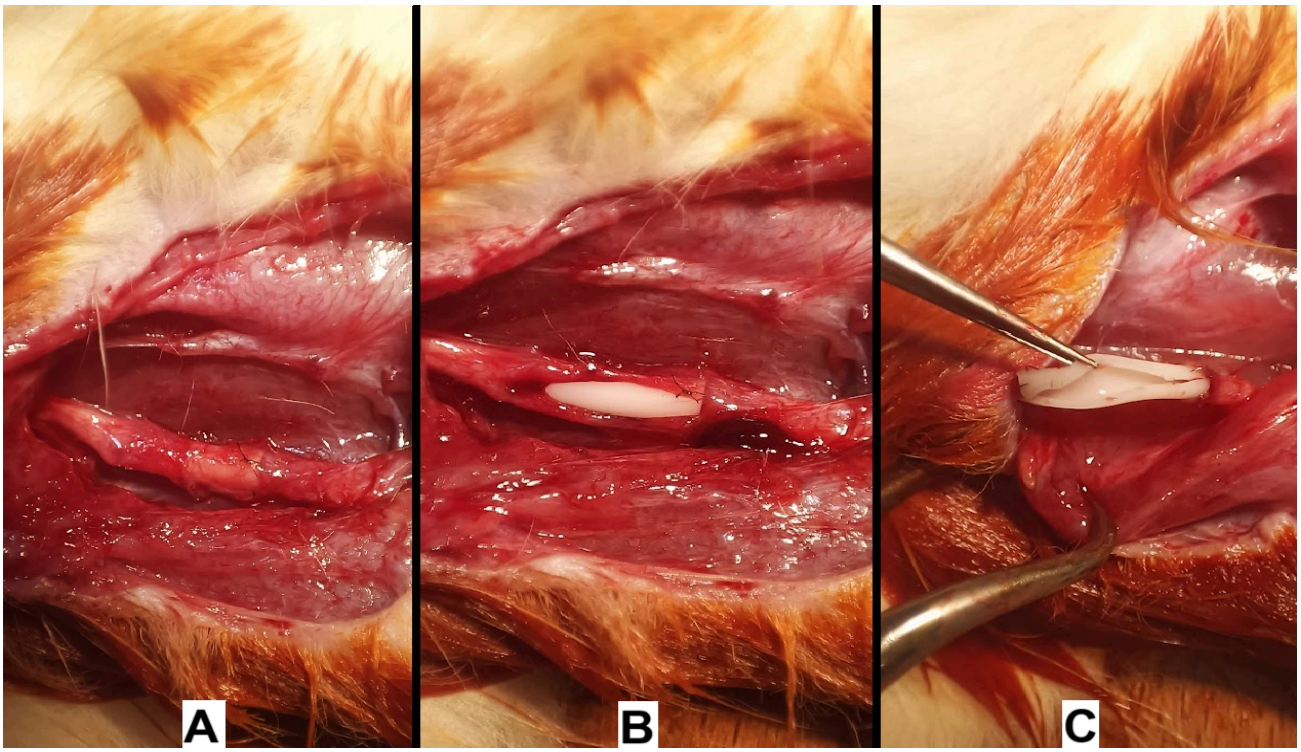


Рис. 10. *Морфологія СН після тубажу на 60-ту добу у щурів V групи:* ***A —*** *СН у місці імпланту;* ***B —*** *видалення імпланту;* ***C*** *— внутрішня структура імпланту.*

Під час повторного доступу до СН на 60-ту добу після відновлення цілісності нерва в V групі механічне подразнення нервових волокон в зоні імпланту спричинило характерну відповідь у вигляді скорочення м’язів, що проявилося рухом пальців стопи. Відеозапис реакції м'язів доступний за посиланням: https://youtube.com/shorts/2M4tJYrHuzY?feature=share.

Варто зазначити, що метою даного дослідження не було створення "ідеального" імпланту для відновлення функції СН. Оптимальні методики тубажу та удосконалення конструкції імплантатів детально розглядаються в інших наукових дослідженнях.

У групі **VI**, де застосовувався епіневральний шов, відновлення функції СН оцінювали на 30-ту та 60-ту добу, використовуючи тест “ходьби через тунель” та розрахунок SFI.

Результати на 30-ту добу:

На 30-ту добу тест показав лише часткове відновлення функції СН, з відбитками, що відображали лише сліди п’яти та кігтів 2 — 4 пальців (рис. 11A). Розрахунок SFI був неможливий.

Результати на 60-ту добу:

На 60-ту добу спостерігалося значне покращення, з повними відбитками лап (рис. 11B), що свідчило про відновлення рухової активності.

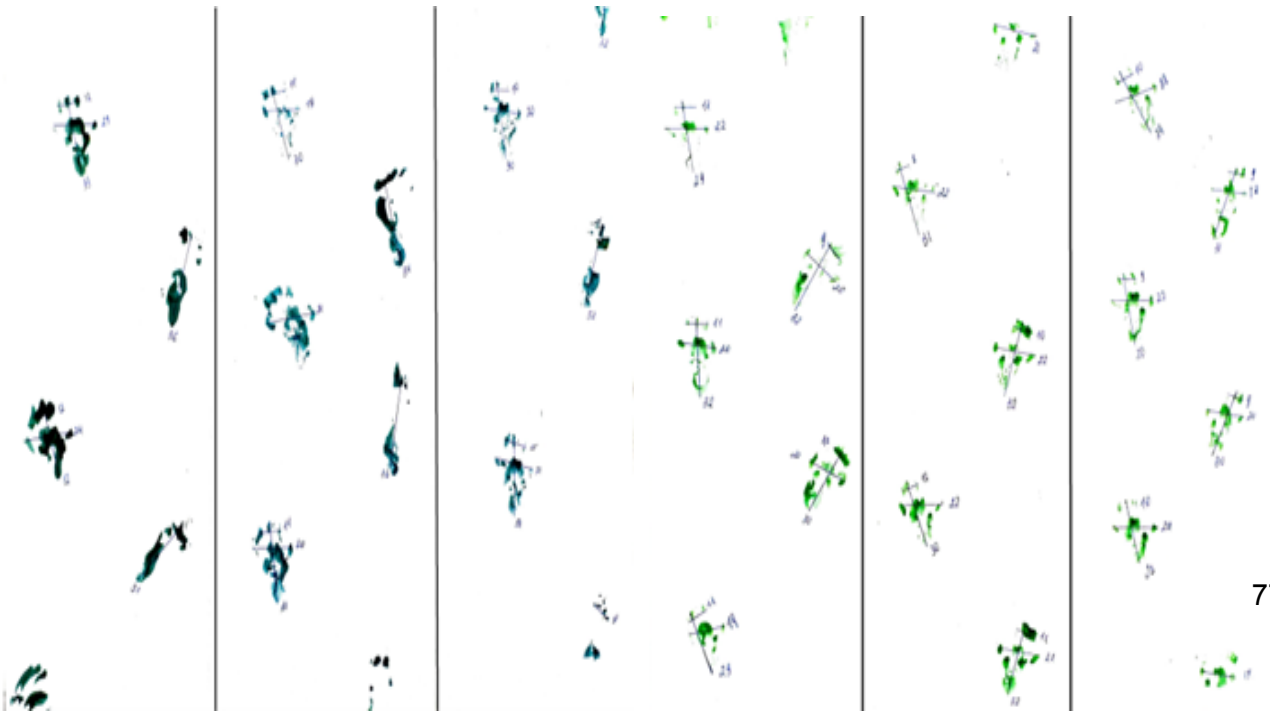


Рис. 11. *Відбитки задніх лап щурів VI групи:* ***A*** *— На 30 добу після шва СН;* ***B*** *— На 60 добу після шва СН.*

У **таблиці 2** наведено параметри PL, TS і ITS для відбитків лап задніх кінцівок. Медіана SFI становила -10.598 (ДІ: -15.4035; -6.5833).

Таблиця 2. Кількісні показники тесту "ходьби через тунель" VI групи на 60-ту добу після операції.

Показник	**Інтактна лапка**	**Експериментальна лапка**	**P***	**Коефіцієнт варіації, %**
PL	31.0 (95% ДІ: 31–32)	32.0 (95% ДІ: 31–33)	0.0033	3.280 (95% ДІ: 1.883–3.807) / 6.013 (95% ДІ: 1.715–8.534)
TS	22.0 (95% ДІ: 21–23)	22.0 (95% ДІ: 20–23)	0.5048	4.937 (95% ДІ: 2.585–9.321) / 5.799 (95% ДІ: 2.474–9.524)
ITS	11.0 (95% ДІ: 11–12)	11.5 (95% ДІ: 11–12)	0.7336	6.960 (95% ДІ: 0.000–14.783) / 7.153 (95% ДІ: 0.000–12.385)

*** -** Результати пермутаційного тесту для оцінки статистичної значущості відмінностей між параметрами PL, TS та ITS.

Порівняльний аналіз результатів клініко-функціонального дослідження:

- **Епіневральний шов (VI група):** У групі VI, де для відновлення пошкодженої ділянки нерва використовувався епіневральний шов, спостерігалося часткове відновлення функції. На 60-ту добу SFI покращився до -10.598 (ДІ: -15.4035; -6.5833), що вказує на неповне відновлення функції. Аналіз ходи показав, що PL ураженої лапки на 60-ту добу досяг 32.0 мм (95% ДІ: 31–33), що наближається до значень інтактної лапки.

- **Тубаж із використанням силіконової трубки (V група):** У групі V, де застосовувався тубаж, відновлення нерва було значно обмеженим. Через недостатній внутрішній діаметр імпланту та можливе утворення рубцевої тканини проростання аксонів було недостатнім. На 60-ту добу тест ходьби показав значні порушення рухової функції; SFI неможливо було точно визначити через неповні відбитки лап. Візуалізація нервового імпланту продемонструвала проростання аксонів поза імплантом, що свідчить про його недостатню ефективність.
- **Природна регенерація (IV група):** У групі IV, де хірургічне втручання не застосовувалося, процес природної регенерації показав найкращі результати. На 60-ту добу значення SFI наблизилося до норми (-2.753; 95% ДІ: -7.3006; 0.999), що вказує на майже повне відновлення функції нерва. Тест ходьби підтвердив якісне відновлення: PL інтактної та експериментальної лапок майже не відрізнялися.

3.3. Результати дослідження структурних змін сідничого нерва після тракційного ушкодження

Для оцінки морфологічних змін використовували комплекс методів: світлову мікроскопію (забарвлення гематоксиліном-еозином, гематоксиліном-пікрофуксином, окрас за методом Горделадзе), напівтонкі зрізи (забарвлення метиленовим синім-піроніном) та трансмісійну електронну мікроскопію. Морфометричний аналіз включав визначення співвідношення строми та паренхіми, щільності нейролемоцитів і фібробластів, діаметра осьового циліндра, товщини мієлінової оболонки та співвідношення МО/ОЦ.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили з використанням непараметричних методів (Kruskal-Wallis H-test, Mann–Whitney U-test) з урахуванням поправки Хольма-Бонферроні для множинних порівнянь. Результати представлені у вигляді медіани (M) та інтерквартильного діапазону (25%; 75%). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ [118]. Статистичну значущість (p) оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона. Для об'єктивізації відмінностей між дослідженими групами використовували дискримінантний аналіз [119].

3.3.1. Морфологічний аналіз сідничого нерва контрольної групи

Гістоархітектоніка тканини СН у І групі відповідала типовій організації нервового стовбура. Мієлінові та безмієлінові нервові волокна мали компактне, впорядковане розташування з характерною хвилястістю. Строма СН мала чітко організовану мікросудинну систему без ознак ангіодистонії. Структура фібробластів і позаклітинного матриксу була інтактною. Дегенеративно-дистрофічні зміни були відсутні.

3.3.2. Морфологічні зміни сідничого нерва на 15-ту добу після тракційного ушкодження

На 15-ту добу після моделювання ТУСН у тварин групи ІІ спостерігалися виражені патоморфологічні зміни, які свідчать про гостру фазу реакції нервової тканини на травму. Ці зміни охоплювали як проксимальний, так і дистальний відрізки нерва, проте мали певну регіональну специфіку. Загалом відзначалися значні порушення гістоархітектоніки нервового стовбура, ангіодистонія та ознаки запальної реакції.

Проксимальний відрізок:

У проксимальному сегменті (ПС) СН домінував виражений інтерстиціальний набряк, що призводив до порушення типової структури нерва, зокрема втрати паралельності та хвилястості нервових волокон (рис. 15, 16).

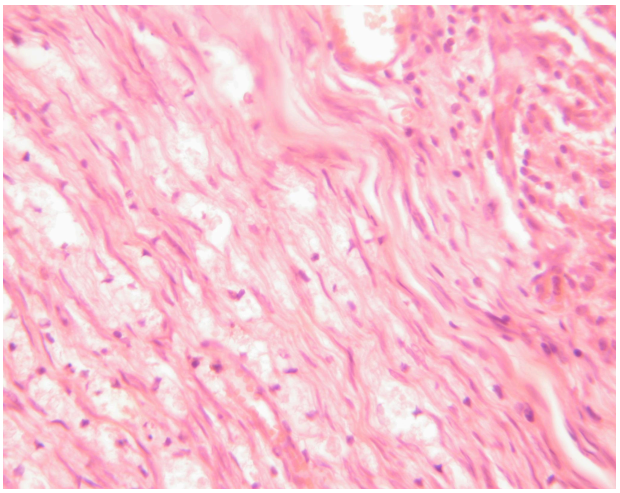


Рис. 15. *Загальна будова СН ПС, 15 діб після ТТ. Гематоксилін-еозин, ×400*

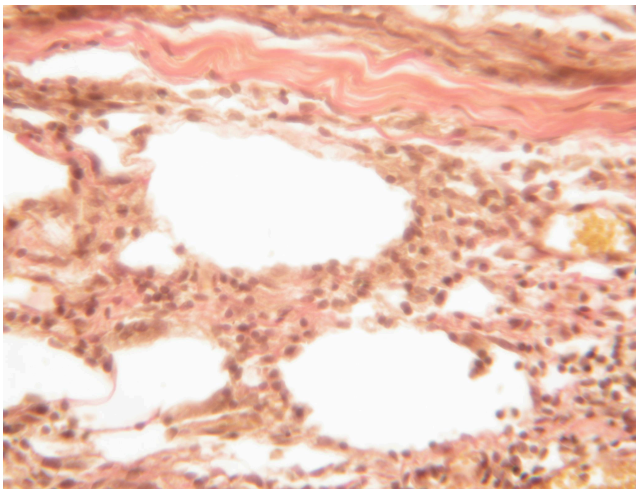


Рис. 16. *СН ПС, 15 діб після ТТ. Гематоксилін-пікрофуксин, ×400.*

Набряк був настільки значним, що місцями призводив до формування мікрокіст (рис. 16), вказуючи на серйозні порушення мікроциркуляції та розвиток набряково-деструктивних змін. Спостерігалися дистрофічні зміни ШК. Судинні зміни проявлялися паретичним розширенням капілярів та стазом еритроцитів у їх просвіті (рис. 15). Також відзначалася активація фіброцитів і фібробластів, що свідчить про початок реактивних стромальних процесів.

Дистальний відрізок:

Дистальний сегмент (ДС) нерва характеризувався більш вираженими ознаками Валлерівської дегенерації. Поряд з інтерстиціальним набряком, який спричиняв зміну гістоархітектоніки сегмента, спостерігалися міксоматозні зміни строми та вогнищева фрагментація окремих нервових волокон (рис. 17).

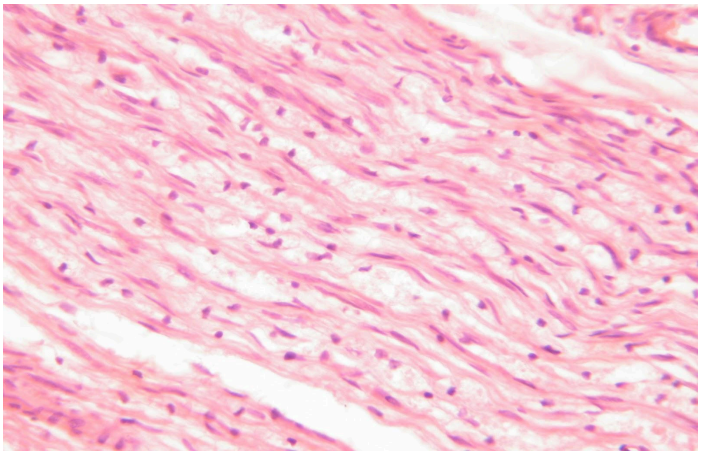


Рис. 17. *СН ДС, через 15 діб після ТТ. Гематоксилін-еозин, ×400.*

Гістологічна картина вказувала на порушення структурної цілісності аксонів, включаючи ознаки локального аксономезису та аксонотмезису (рис. 18).

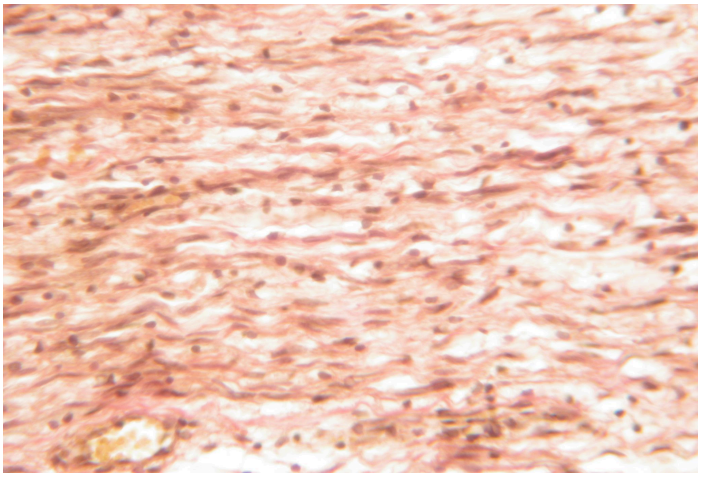


Рис. 18. *СН ДС, 15 діб після ТТ. Гематоксилін-пікрофуксин, ×400.*

Виявлялася фокальна демієлінізація, що проявлялася втратою компактності мієлінових оболонок та їх частковою деструкцією (рис. 17, 18). Активні процеси демієлінізації також підтверджувалися переважно дрібнодисперсним розподілом мієлінових крапель у товщі периневральної тканини (рис. 19) та ендоневральним скупченням продуктів розпаду мієліну (рис. 20).

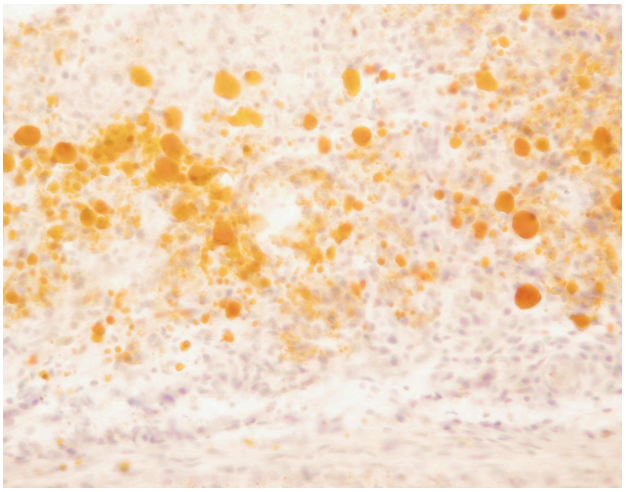


Рис. 19. *СН ДС, 15 діб після ТТ. Забарвлення за Горделадзе, ×125.*

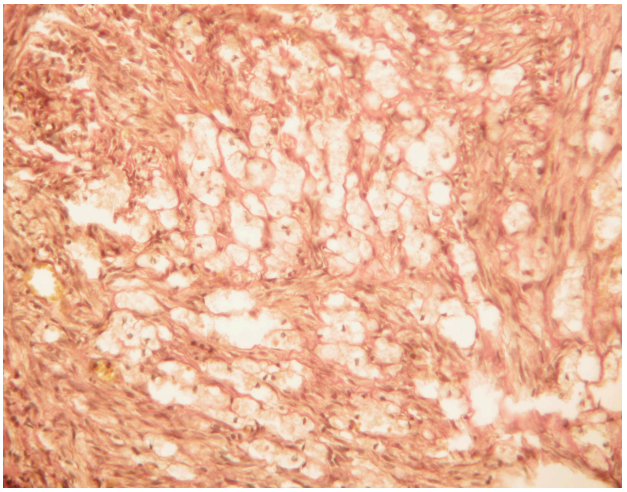


Рис. 20. *СН ДС, **15** діб після ТТ. Гематоксилін-пікрофуксин, ×125.*

Спостерігався гіперхроматоз ядер ШК, що може вказувати на активацію репаративних механізмів (рис. 17). Важливою знахідкою було фокальне підгостре ендоневральне запалення (рис. 21), що свідчить про активну запальну відповідь. Відзначалася також дезорганізація стрічок Бюнгнера та формування "колосоподібних" структур.

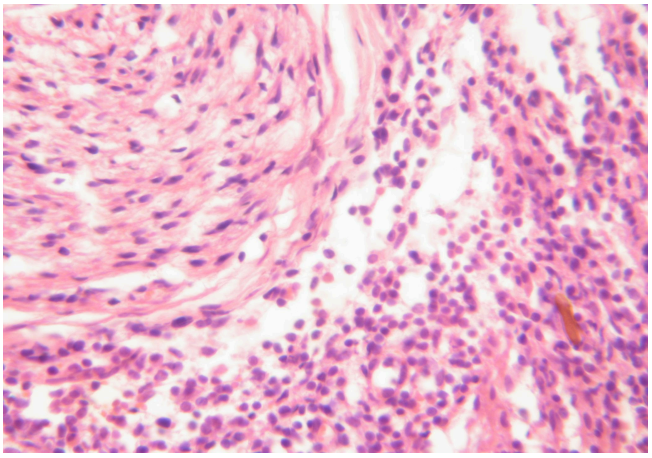


Рис. 21. *СН ДС, 15 діб після ТТ. Гематоксилін-еозин, ×800.*

Загальний висновок для 15-ї доби):

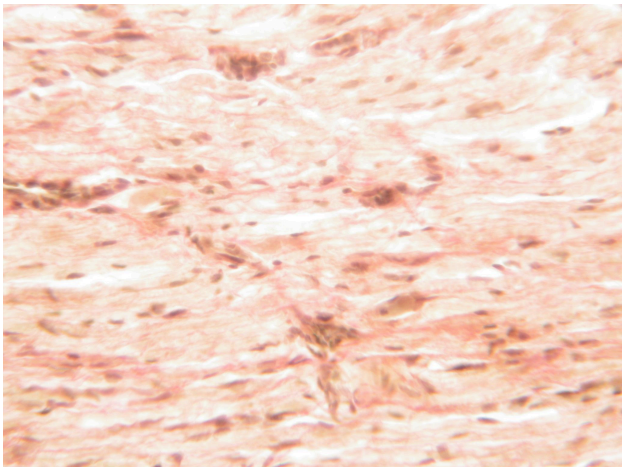
Морфологічна картина на 15-ту добу після ТУСН свідчить про розгорнуту гостру реакцію на травму. Домінують процеси набряку, порушення мікроциркуляції, активної Валлерівської дегенерації (особливо в ДС) з руйнуванням аксонів та мієліну, а також виражена запальна реакція та активація клітин строми. Ці зміни створюють підґрунтя для подальших репаративних або фіброзних процесів.

3.3.3. Морфологічні зміни сідничого нерва на 30-ту добу після тракційного ушкодження

На 30-ту добу після ТУСН у тварин групи III морфологічна картина вказувала на перехід від гострих запально-дегенеративних змін до фази репарації та ремоделювання нервової тканини. Хоча певні ознаки травматичного ушкодження ще зберігалися, домінували процеси відновлення структури нерва.

Загальні та структурні зміни:

Загалом спостерігалося згладження природної хвилястості нервових волокон та потовщення стромальних компонентів, що може свідчити про розвиток помірного фіброзу. Зберігався дифузний набряк усіх структур нервового стовбура, хоча його вираженість могла зменшуватися порівняно з попередніми термінами. Відзначалась виражена стромальна реакція, що вказує на активні процеси перебудови сполучнотканинного каркасу нерва (рис. 22, 23).



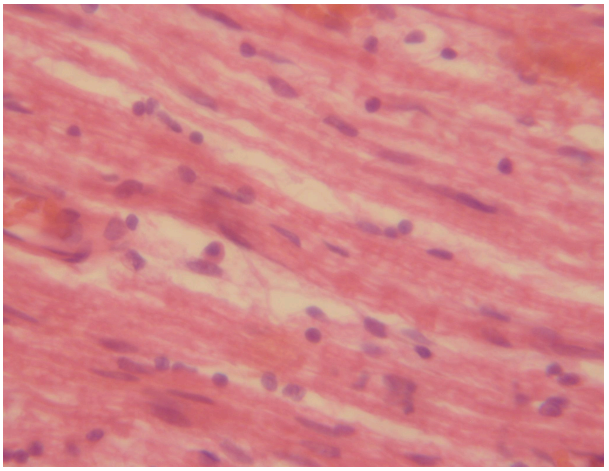


Рис. 22.*СН ПС, 30 діб після ТТ. Гематоксилін-пікрофуксин, ×400.*

Рис. 23. *СН ДС, 30 діб після ТТ. Гематоксилін-еозин, ×800.*

Важливим спостереженням було зменшення вираженості дистрофічних змін у нервових волокнах та клітинах, що свідчить про прогресуючі репаративні процеси. Також відзначалася активація периневрію та гліо-мезодермальна реакція, що може вказувати на адаптивні зміни в стромальних і гліальних компонентах у відповідь на травму (рис. 22).

Зміни в дистальному відрізку:

У дистальному відрізку нерва спостерігалися ознаки активної резорбції продуктів розпаду мієліну. Це проявляється у зменшенні кількості та розмірів мієлінових (ліпідних) крапель, що свідчить про активізацію очищувальних і репаративних процесів у нервовій тканині (рис. 24).

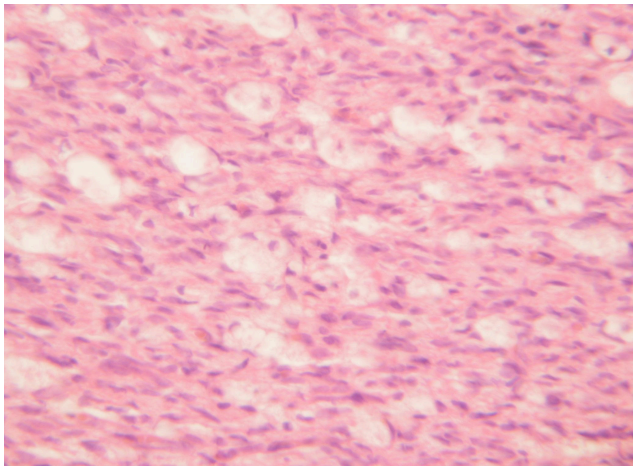


Рис. 24. *СН ДС, 30 діб після ТТ. Гематоксилін-еозин, ×200.*

Однак, розподіл мієлінових крапель у товщі периневрію разом із парезом судин міг вказувати на певне уповільнення резорбції на цьому етапі (рис. 25).

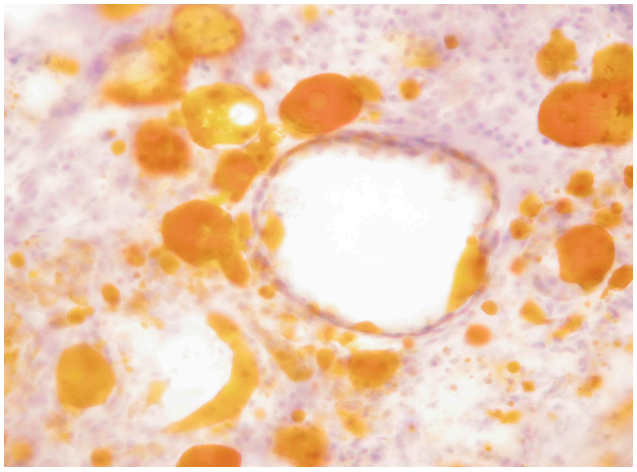


Рис. 25. *СН ДС, 30 діб після ТТ. Забарвлення за Горделадзе, ×400.*

Характер та інтенсивність дистрофічних змін змінювалися, спостерігалося зменшення кількості ШК у поєднанні з гіперплазією їх сом, що може бути ознакою адаптивних процесів регенерації та ремоделювання (рис. 23). Незважаючи на збереження помірного набряку, відзначалося відновлення спрямованої хвилястості та компактності ендоневральних волокон, що свідчить про стабілізацію морфологічної структури нервової тканини та початок відновлення її архітектоніки (рис. 26).

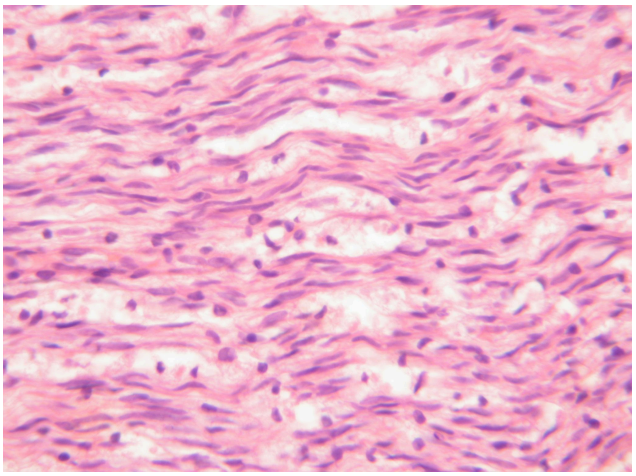


Рис. 26. *СН ДС,* ***30*** *діб після ТТ. Гематоксилін-еозин, ×200.*

Загальний висновок для 30-ї доби:

На 30-ту добу після ТУСН морфологічні зміни свідчать про активні репаративні процеси та ремоделювання нервової тканини. Спостерігається зменшення дистрофічних змін, резорбція продуктів розпаду мієліну та початок відновлення структурної організації нерва, хоча ознаки набряку та стромальної реакції ще зберігаються.

3.3.4. Порівняльний аналіз морфологічних змін сідничого нерва на 15-ту та 30-ту добу після тракційного ушкодження

Порівняння морфологічної картини СН на 15-ту та 30-ту добу після тракційного ушкодження дозволяє простежити динаміку патологічного процесу від гострої фази до початку репаративних змін.

Основні відмінності та динаміка:

1. **Фаза процесу:**
   - **15-та доба:** Характеризується як **гостра фаза** травматичного ушкодження. Домінують явища вираженого набряку,

активної Валлерівської дегенерації (особливо в дистальному відрізку), деструкції нервових волокон (аксонотмезис, демієлінізація) та гострої/підгострої запальної реакції.

- **30-та доба:** Відповідає **ранній репаративній фазі та фазі ремоделювання**. Спостерігається зменшення інтенсивності гострих дегенеративних та запальних процесів, активізація механізмів очищення (резорбція продуктів розпаду мієліну) та початок структурного відновлення.

2. **Набряк:**
   - **15-та доба:** Виражений інтерстиціальний набряк, що призводить до значного порушення архітектоніки, втрати хвилястості та навіть формування мікрокіст.
   - **30-та доба:** набряк все ще присутній (дифузний, помірний), але його деструктивний вплив на структуру, ймовірно, зменшується.
3. **Дегенеративні та дистрофічні зміни:**
   - **15-та доба:** Пік Валлерівської дегенерації, активна фрагментація волокон, виражені дистрофічні зміни ШК, велика кількість продуктів розпаду мієліну (дрібнодисперсні краплі).
   - **30-та доба:** Зменшення вираженості дистрофічних змін. Відбувається активна резорбція мієлінових крапель (зменшення їх кількості та розмірів), хоча цей процес може бути нерівномірним. Спостерігаються адаптивні зміни ШК (гіперплазія сом).
4. **Стромальна та клітинна реакція:**
   - **15-та доба:** Активація фіброцитів/фібробластів, ознаки підгострого ендоневрального запалення.
   - **30-та доба:** Виражена стромальна реакція (потовщення волокон), активація периневрію, гліо-мезодермальна реакція.

Запальні ознаки менш виражені порівняно з 15-ю добою, процес переходить у фазу організації.

5. **Структурна організація:**

   - **15-та доба:** Значна дезорганізація структури, втрата паралельності та хвилястості волокон, дезорганізація стрічок Бюнгнера.
   - **30-та доба:** Відзначається згладження хвилястості (можливо, через набряк та фіброз), але одночасно з'являються ознаки відновлення спрямованої хвилястості та компактності ендоневральних волокон (особливо дистально), що свідчить про початок структурної стабілізації та реорганізації.

Перехід від 15-ї до 30-ї доби характеризується зміною домінуючих процесів: активна деструкція та запалення поступаються місцем процесам очищення від продуктів розпаду, зменшенню дистрофії та початку репарації та структурного ремоделювання нервової тканини. Хоча повного відновлення на 30-ту добу ще немає (зберігається набряк, стромальна реакція), спостерігається чітка позитивна динаміка порівняно з гострою фазою на 15-ту добу.

3.4. Морфометричний аналіз

Співвідношення строма/паренхіма (С/П):

Таблиця 3. Показники співвідношення клітин строми та паренхіми після тракційного ушкодження у різних експериментальних групах.

Група/термін	**С/П, Median (25%; 75%)**	**Kruskal-Wallis test: p<0,0001**	**Mann–Whitney U-test**
С/П прокс 15 діб	0.170 (0.155; 0.188)	p_{1-5}=0,029	p_{1-3}=0,001
С/П дист 15 діб	0.229 (0.206; 0.257)	p_{2-5}<0,0001	
С/П прокс 30 діб	0.124 (0.096; 0.148)	-	p_{3-4}=0,002

С/П дист 30 діб	0.228 (0.215; 0.261)	p_{4-5}<0,0001	
С/П контроль	0.084 (0.075; 0.098)	-	

* скорочення: С/П – строма/паренхіма

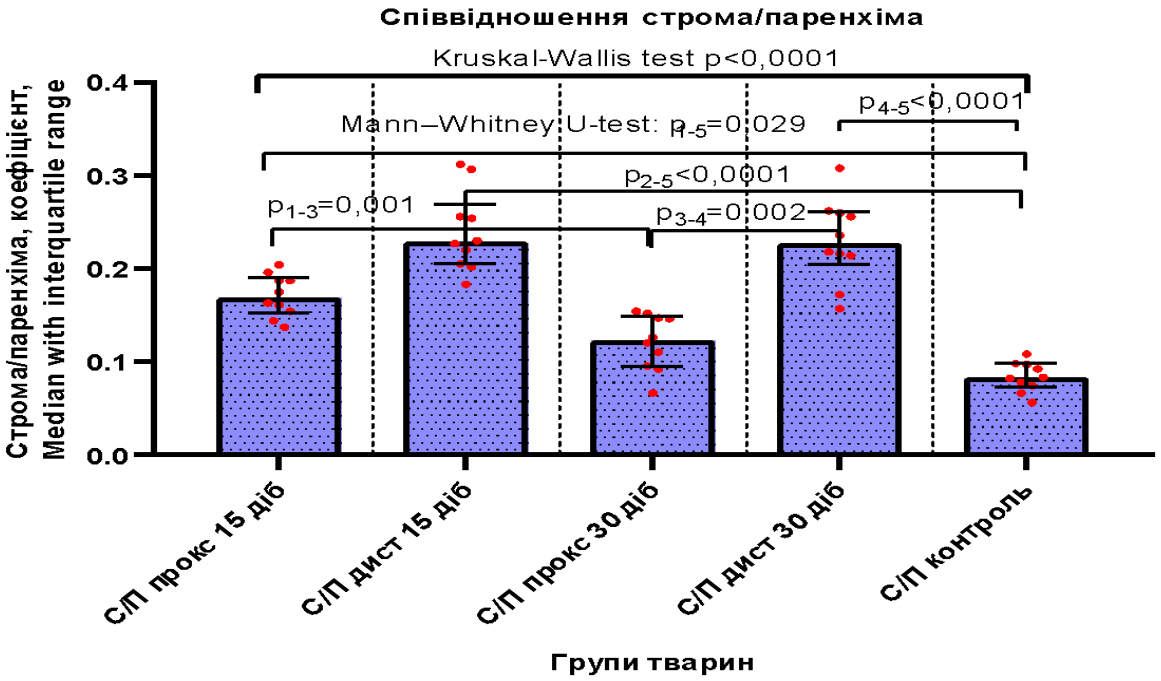


Рис. 27. *Результати статистичного порівняння показника співвідношення строма/паренхіма в різних ділянках травмованого нервового стовбура тварин різних експериментальних груп.*

На 15-ту добу показник С/П значуще перевищував контроль як у проксимальній, так і в дистальній ділянках нерва. На 30-ту добу в проксимальній ділянці С/П не відрізнявся від контролю, а в дистальній – залишався підвищеним.

- Щільність нейролемоцитів (Нл) та фібробластів (Фб) у дистальному сегменті:

Таблиця 4. Щільність клітин строми та паренхіми у дистальній ділянці СН у різні терміни після травми

	Щільність клітин на 100 мкм^2	**Median (25%;75%)**	**P Mann–Whitney U-test:**
	Нл 15 діб	37,50 (26,00; 41,00)	p_{1-3}<0,0007
	Фб 15 діб	51,50 (49,00; 65,00)	p_{2-4}=0,19 (p>0,05)
	Нл 30 діб	21,50 (18,00; 26,00)	
	Фб 30 діб	45,50 (38,00; 59,00)	
	Нл/Фб 15 діб	0,631 (0,500; 0,820)	P_{5-6}>0,05
	Нл/Фб 30 діб	0,405 (0,342; 0,614)	

* скорочення Нл – нейролемоцити, Фб — фібробласти.

Рис. 28. *Показники співвідношення клітин дистальної ділянки СН після ТТ у різні терміни.*

На 30-ту добу спостерігалося значне зменшення щільності Нл, тоді як щільність Фб не змінювалася. Зниження співвідношення Нл/Фб вказує на ремоделювання тканини.

3.5. Динаміка ультраструктурних змін

3.5.1. Опис ультраструктурних змін сідничого нерва на 15-ту добу після тракційного ушкодження

На 15-ту добу після ТУСН електронно-мікроскопічне дослідження виявляє значні ультраструктурні порушення, що свідчать про гостру фазу пошкодження та реактивні зміни в різних компонентах нерва. Ці зміни мають певну специфіку в проксимальному та дистальному сегментах.

Зміни в аксонах:

- ПС: Спостерігається зменшення кількості ультраструктур цитоскелету в аксонах, зокрема мікротрубочок та нейрофіламентів (рис. 29). Це призводить до відносного "просвітлення" аксоплазми. Також виявляються частково вакуолізовані мітохондрії, що вказує на порушення їх функції та енергетичний стрес клітини (рис. 29).

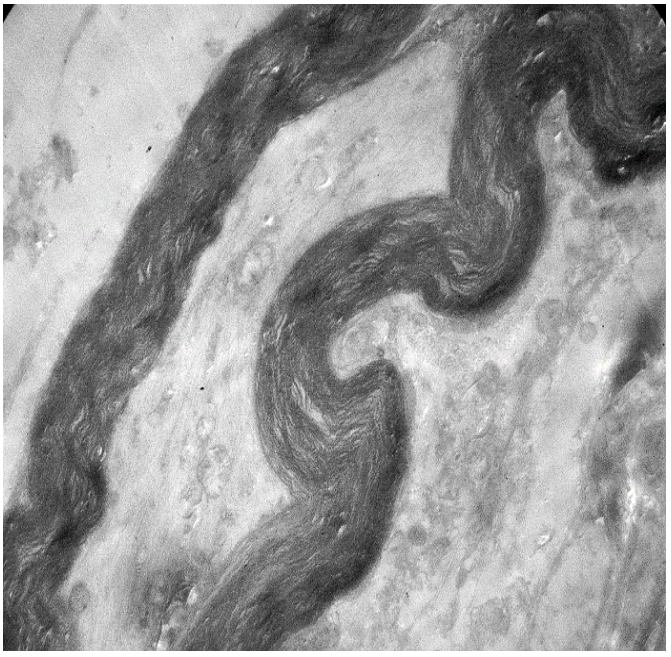


Рис. 29. *Електронограма (збільшення × 8000) ПС СН на 15-ту добу після ТТ: аксон із розволокненою мієліновою оболонкою, нечисленними ультраструктурами цитоскелету— мікротрубочками та нейрофіламентами, а також частково вакуолізованими мітохондріями.*

- ДС: Аксони виглядають деструктивно зміненими (рис. 30). Спостерігається виражене просвітлення аксоплазми через втрату значної частини мікротрубочок і нейрофіламентів (рис. 31).

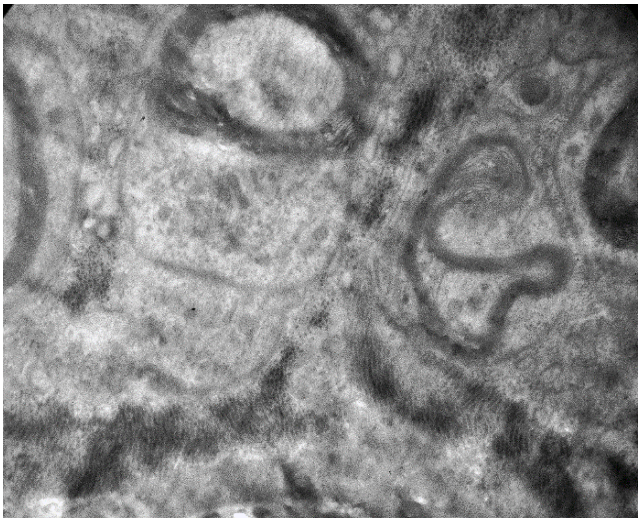


Рис. 30. *Електронограма (збільшення × 8000) ДС СН на 15-ту добу після ТТ: деструктивно змінені мієлінізовані аксони з початковими ознаками розростання колагенових волокон ендоневрія.*

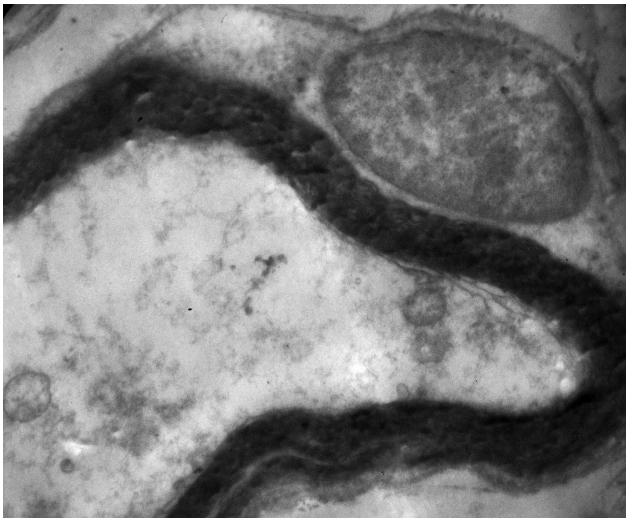


Рис. 31. *Електронограма (збільшення × 8 000) ДС СН на 15-ту добу після ТТ: просвітлення аксоплазми мієлінізованого аксона (втрата частини мікротрубочок і нейрофіламентів); нейролемоцит з ознаками набухання.*

Зміни мієлінової оболонки:

- ПС: Мієлінова оболонка навколо аксонів має ознаки розволокнення, втрачає свою щільну ламелярну структуру (рис. 29).
- ДС: Виявляються загальні деструктивні зміни мієлінізованих аксонів (рис. 30).

Зміни ШК:

- ПС: Відзначається проліферація нейролемоцитів, що є реакцією на пошкодження (рис. 32).
- ДС: ШК демонструють ознаки набухання, що може бути пов'язано з набряком та порушенням клітинного гомеостазу (рис. 31).

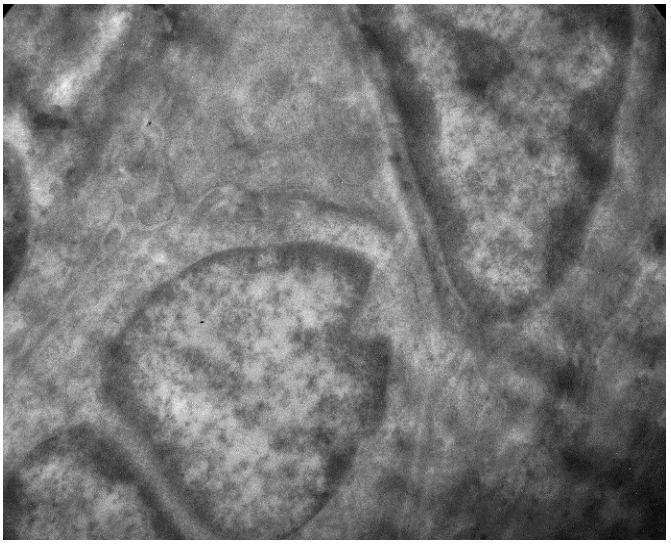


Рис. 32. *Електронограма (збільшення × 3000) ПС СН на 15-ту добу після ТТ: Проліферація ШК.*

Зміни в ендоневрії:

- ДС: З'являються початкові ознаки розростання колагенових волокон в ендоневрії, що свідчить про початок реактивних змін з боку сполучнотканинного матриксу (рис. 30).

Загальна картина:

Напівтонкі зрізи ДС (рис. 33) дозволяють візуалізувати загальні порушення структури на тканинному рівні при меншому збільшенні, що доповнює ультраструктурну картину дегенеративних змін.

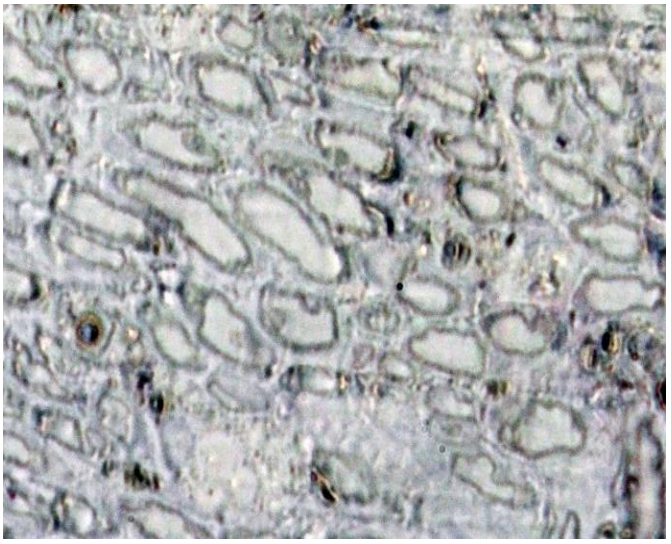


Рис. 33. *Напівтонкий зріз ДС СН (збільшення × 800) на 15-ту добу після ТТ.*

Отже, на 15-ту добу ультраструктурно домінують процеси пошкодження аксонів (втрата цитоскелету, вакуолізація мітохондрій) та мієліну (розволокнення, деструкція), а також реактивні зміни з боку Шваннівських

клітин (проліферація, набряк) та початкові зміни в ендоневрії (розростання колагену).

3.5.2. Опис ультраструктурних змін сідничого нерва на 30-ту добу після тракційного ушкодження

На 30-ту добу після ТУСН ультраструктурна картина відображає складний комплекс процесів, що включають триваючу дегенерацію, ознаки репарації окремих елементів та виражене ремоделювання сполучнотканинного матриксу, особливо розвиток фіброзу.

Загальна структура та щільність волокон:

- На напівтонких зрізах ДС спостерігається зменшення щільності великих нервових волокон (рис. 34).
- У ДС співіснують ділянки з аксонами зі збереженою структурою та зони з вираженою дегенерацією (рис. 35).

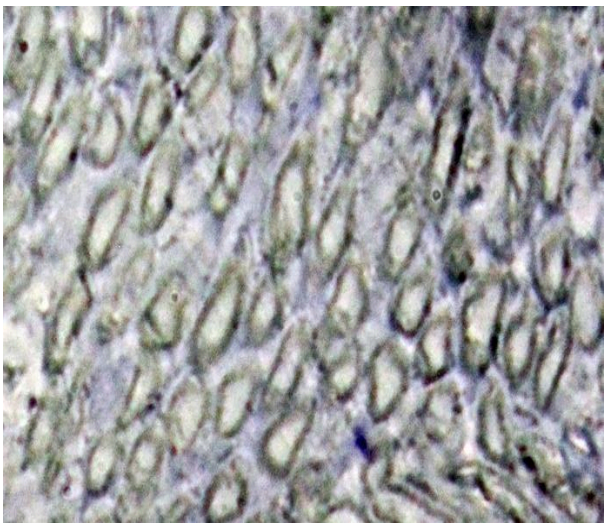


Рис. 34. *Напівтонкий зріз (збільшення × 800) ДС СН на 30-ту добу після ТТ: спостерігається зменшення щільності великих нервових волокон;*

Рис. 35. *Електронограма (збільшення × 3000) ДС СН на 30-ту добу після ТТ: ознаки дегенерації мієліну та лакуни на місці мієлінізованих аксонів поряд із аксонами зі збереженою структурою.;*

Зміни в аксонах та мієліновій оболонці:

- ПС: Виявляються аксони з розволокненою мієліновою оболонкою, проте зі збереженою значною кількістю цитоскелетних ультраструктур та мітохондріями нормальної будови (рис. 36). Це може свідчити про певний репаративний потенціал деяких волокон навіть на тлі загальних змін.
- ДС: Спостерігаються виражені ознаки дегенерації мієліну (рис. 35). На місці повністю зруйнованих мієлінізованих аксонів формуються лакуни (порожнини) (рис. 35). Виявляються ділянки руйнування мієлінізованих аксонів (Рис. 37).

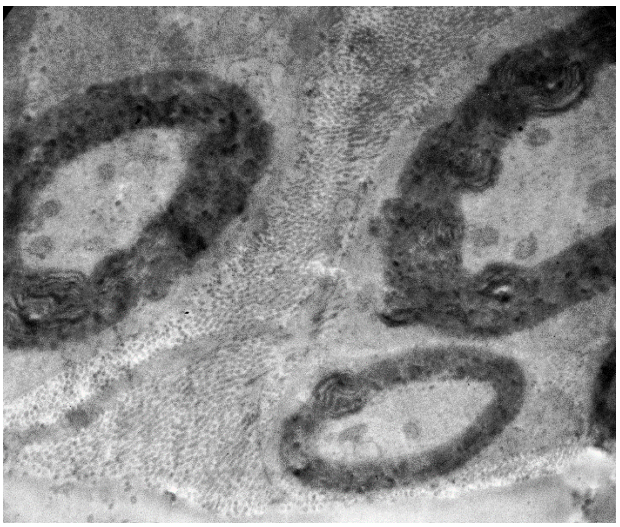


Рис. 36. *Електронограма (збільшення × 6 000) ПС СН на 30-ту добу після ТТ:аксон із розволокненою мієліновою оболонкою та значною кількістю цитоскелетних ультраструктур, включаючи мітохондрії нормальної будови, на тлі розростання колагенових волокон, що може свідчити про ендоневральний фіброз;*

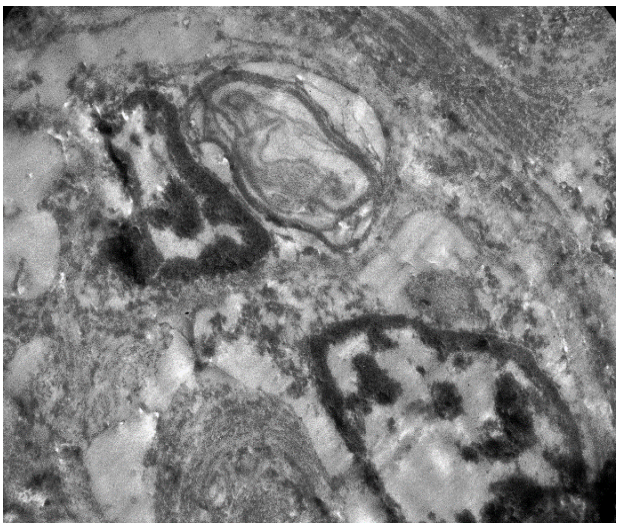


Рис. 37. *Електронограма (збільшення × 3000) ДС СН на 30-ту добу після ТТ: ділянка руйнування мієлінізованих аксонів із фокальним некрозом нейролемоцитів.*

Зміни ШК: У ДС виявляються ділянки з фокальним некрозом нейролемоцитів (рис. 37), що свідчить про загибель частини підтримуючих клітин.

Зміни в ендоневрії та сполучній тканині (Фіброз та ремоделювання):

- ПС: Спостерігається значне розростання пучків колагенових волокон, що свідчить про розвиток ендоневрального фіброзу (рис. 36, 38А, 38Б). У сполучній тканині виявляються телоцити з їхніми характерними відростками (телоподіями), що вказує на активні процеси ремоделювання матриксу (рис. 38А, 38Б).

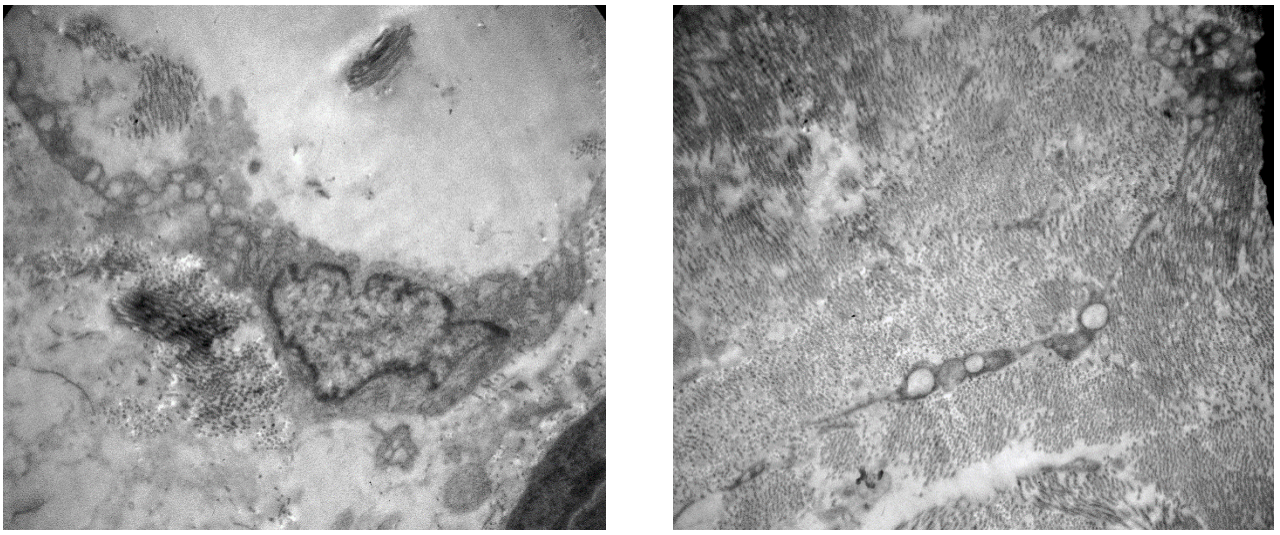


Рис. 38 А, Б. *Електронограми (збільшення ×3000) на 30-ту добу після ТТ: виявляються телоцити з їхніми телоподіями на тлі значного розростання пучків колагенових волокон, що може свідчити про активні процеси ремоделювання сполучної тканини.*

ДС: Виявляються фібробласти з ознаками посиленої продукції пучків колагенових волокон (Рис. 39), що також сприяє розвитку фіброзу.

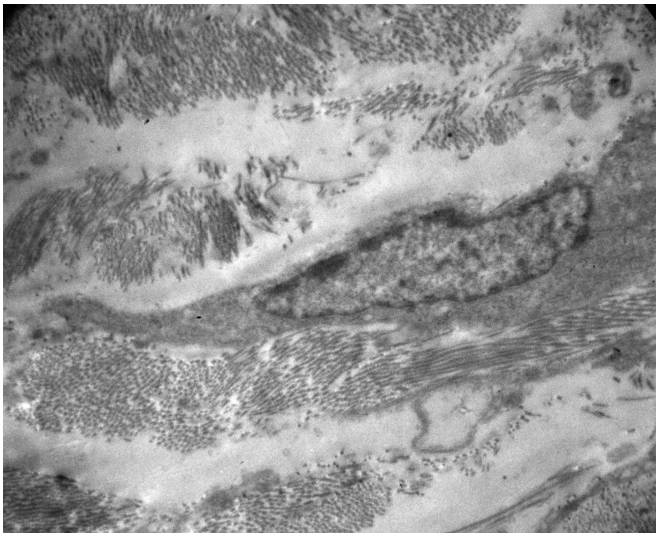


Рис. 39. *Електронограма (збільшення ×3000) ДС СН на 30-ту добу після ТТ: фібробласт з ознаками посиленої продукції пучків колагенових волокон.*

Зміни мікроциркуляторного русла :

- Ендотеліальні клітини капілярів можуть мати спалий просвіт, що свідчить про можливі порушення мікроциркуляції (рис. 40).
- Спостерігається проліферативна активність перицитів, на що вказує наявність центріолі в їх цитоплазмі (рис. 41). Це може бути реакцією на пошкодження та зміни в мікросередовищі.

Рис. 40. *Електронограма (збільшення × 6 000) ПС СН на 30-ту добу після ТТ: ендотеліальні клітини капіляра з просвітом, що спався, свідчать про можливі порушення мікроциркуляції.*

Рис. 41. *Електронограма (збільшення × 8 000) ПС СН на 30-ту добу після ТТ: наявність центріолі в цитоплазмі перицита вказує на його проліферативну активність.*

Отже, на 30-ту добу ультраструктурно нерв перебуває у стані активного ремоделювання. Поряд із триваючими процесами дегенерації мієліну, руйнування аксонів та некрозу ШК (особливо дистально), спостерігаються ознаки збереження структури деяких аксонів (проксимально) та домінують процеси розвитку ендоневрального фіброзу за участю фібробластів та телоцитів, а також реактивні зміни з боку клітин мікросудин.

3.5.3 Опис ультраструктурних змін сідничого нерва на 60-ту добу після тракційного ушкодження

На 60-ту добу після ТУСН ультраструктурна картина є неоднорідною і свідчить про тривалі процеси ремоделювання, часткової регенерації та формування стійких наслідків травми, зокрема рубцевої тканини.

Загальна характеристика:

- Спостерігається мозаїчна картина: співіснують ділянки з нормальною структурою мієлінових і безмієлінових волокон та ділянки з ознаками дегенерації мієліну.
- Виявляються ультраструктурні ознаки, що можуть вказувати на формування посттравматичної невроми.
- Присутні осередки фіброзу, що свідчить про значне розростання сполучної тканини.

Зміни в ПС: Виявляється мієлінова крапля в поперечному зрізі аксона (рис. 42). Це свідчить про триваючу резорбцію продуктів розпаду мієліну, що є частиною процесу очищення тканини після травми. Така картина також може бути ознакою невпорядкованої регенерації та формування посттравматичної невроми.

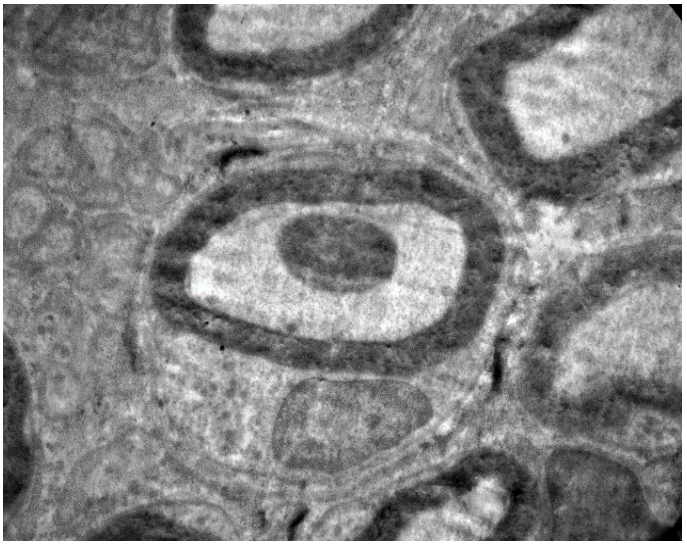


Рис. 42. *Електронограма (збільшення × 3 000) ПС СН на 60-ту добу після ТТ: виявляється мієлінова крапля в поперечному зрізі аксона, що свідчить про резорбцію продуктів травми та можливе формування посттравматичної невроми*

Зміни в ДС: Візуалізуються мієлінові та безмієлінові волокна, ШК. Характерною ознакою є наявність численних колагенових (виглядають як темні смужки) та еластинових волокон, що підтверджує виражений фіброз та перебудову позаклітинного матриксу (рис. 43).

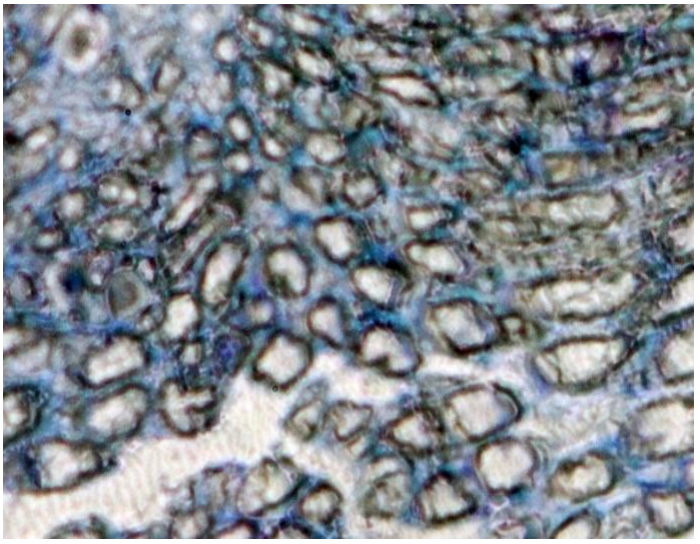


Рис. 43. *Напівтонкий зріз (збільшення × 800) ДС СН: відмічаються мієлінові та безмієлінові волокна, нейролемоцити,численні колагенові (темні смужки) та еластинові волокна.*

Поряд із мієліновими та безмієліновими волокнами та ШК нормальної будови (ознаки регенерації або збереження) все ще спостерігаються ознаки дегенерації мієліну, вказуючи на незавершеність процесів (рис. 44).

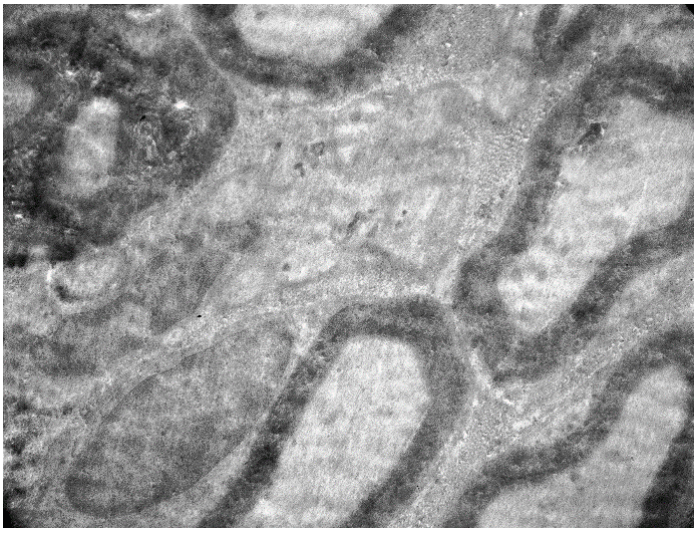


Рис. 44. *Електронограма (збільшення × 3000) ДС СН: поряд із мієліновими та безмієліновими волокнами та нейролемоцитами нормальної будови спостерігаються ознаки дегенерації мієліну.*

Виявляються дегенеративно змінені мієлінізовані волокна. Одночасно чітко візуалізується сформований сполучнотканинний рубець, що є результатом надлишкового фіброзування (рис. 45).

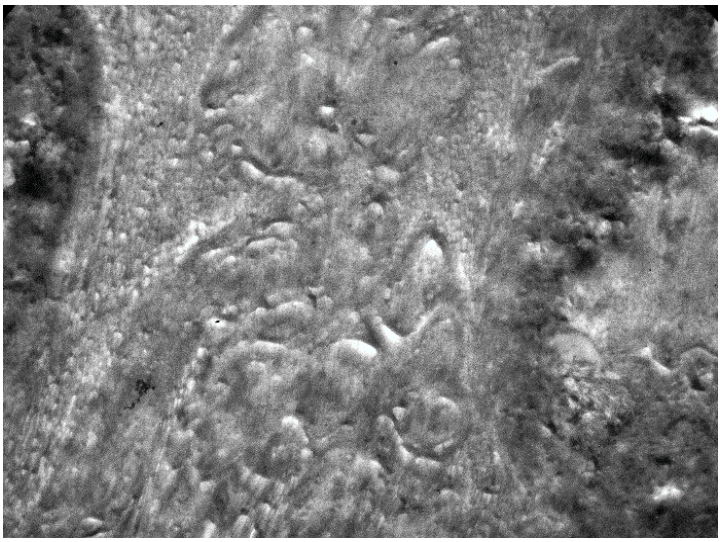


Рис. 45. *Електронограма (збільшення × 8000) ДС СН: виявляються дегенеративно змінені мієлінізовані волокна та сформований сполучнотканинний рубець.*

Таким чином, на 60-ту добу після ТУСН ультраструктурно нерв демонструє наслідки травми та тривалих процесів ремоделювання: часткове відновлення структури співіснує з триваючою дегенерацією, активною резорбцією продуктів розпаду та вираженим фіброзом, що призводить до формування сполучнотканинного рубця та, можливо, невроми.

Підсумок динаміки

Від 15-ї до 60-ї доби відбувається перехід від гострого пошкодження аксонів, мієліну та реакції ШК до фази активної дегенерації, клітинної загибелі, але й інтенсивного фіброзу та ремоделювання матриксу (30 доба), і, нарешті, до стану хронічних змін з мозаїчною картиною часткової регенерації, стійкої дегенерації окремих волокон, вираженого фіброзу/рубцювання та можливого формування невроми (60 доба).

3.6. Морфометричний аналіз ультраструктурних змін

Щільність аксонів (ЩА):

Таблиця 5. Порівняльні показники щільності аксонів

Група/термін	Median (25%;75%)	P* Mann–Whitney U-test:
Кількість вимірів n=70		
ЩА прокс 15 діб	177 (168; 194)	
ЩА дист 15 діб	175 (152; 203)	p_{2-4}=0,012 p_{2-6}=0,03
ЩА прокс 30 діб	258 (248; 274)	p_{1-3}=0,019 p_{2-3}=0,007
ЩА дист 30 діб	243 (236; 269)	p_{1-4}=0,034
ЩА прокс 60 діб	232 (216; 290)	
ЩА дист 60 діб	249 (228; 280)	
Контроль	287 (276; 292)	p_{1-7}<0,0001 p_{2-7}<0,0001

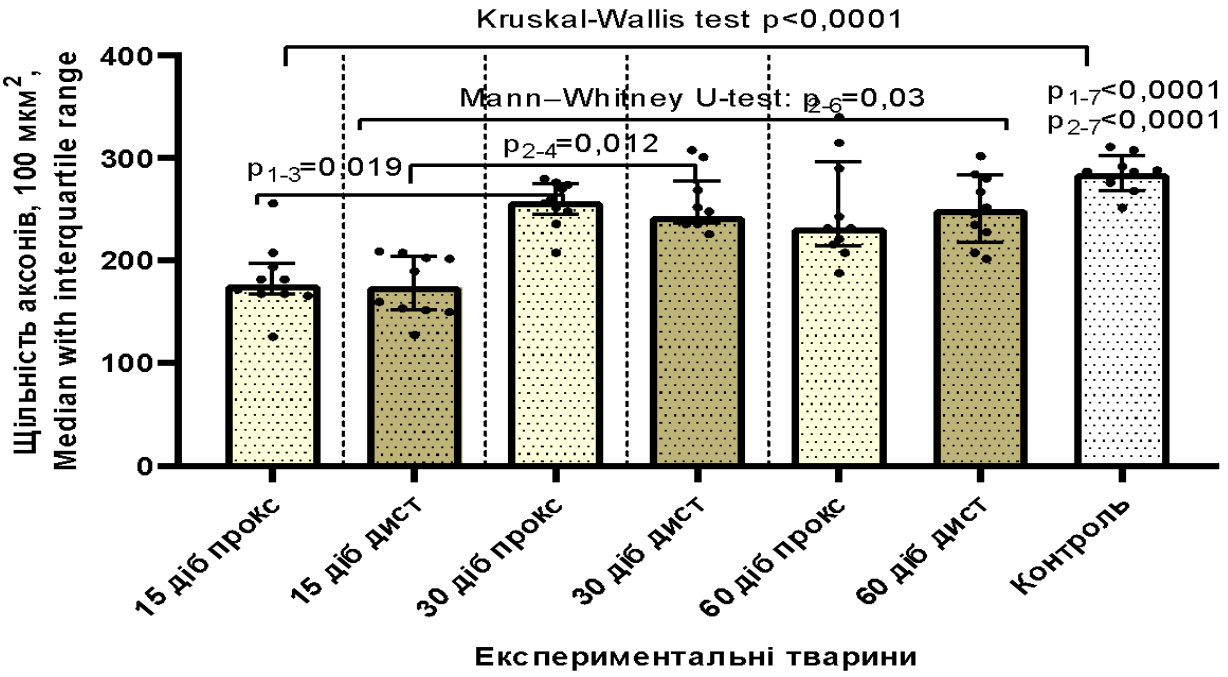


Рис. 46. *Результати статистичного порівняння показників щільності аксонів на 100 мкм^2 в обох ділянках травмованого нервового стовбура тварин експериментальних груп в динаміці експерименту (Kruskal-Wallis test: p<0,0001).*

Співвідношення товщини мієлінової оболонки (МО) до діаметра осьового циліндра (ОЦ) :

Таблиця 6. Співвідношення мієлінової оболонки до осьового циліндра в різні терміни дослідження

Група/термін	Median (25%;75%)	P* Mann–Whitney U-test:
МО/ОЦ прокс 15 діб	0,389 (0,345; 0,515)	
МО/ОЦ дист 15 діб	0,435 (0,360; 0,494)	p_{2-4}=0,0005 p_{2-6}=0,0001
МО/ОЦ прокс 30 діб	0,289 (0,225; 0,377)	p_{1-3}=0,0003
МО/ОЦ дист 30 діб	0,298 (0,262; 0,334)	p_{1-4}=0,0008
МО/ОЦ прокс 60 діб	0,257 (0,190; 0,335)	p_{1-5}<0,0001
МО/ОЦ дист 60 діб	0,292 (0,250; 0,356)	p_{1-6}=0,0002
Контроль	0,292 (0,262; 0,320)	p_{1-7}<0,0001 p_{2-7}<0,0001

Примітки: *- З поправкою Хольма-Бонферроні;

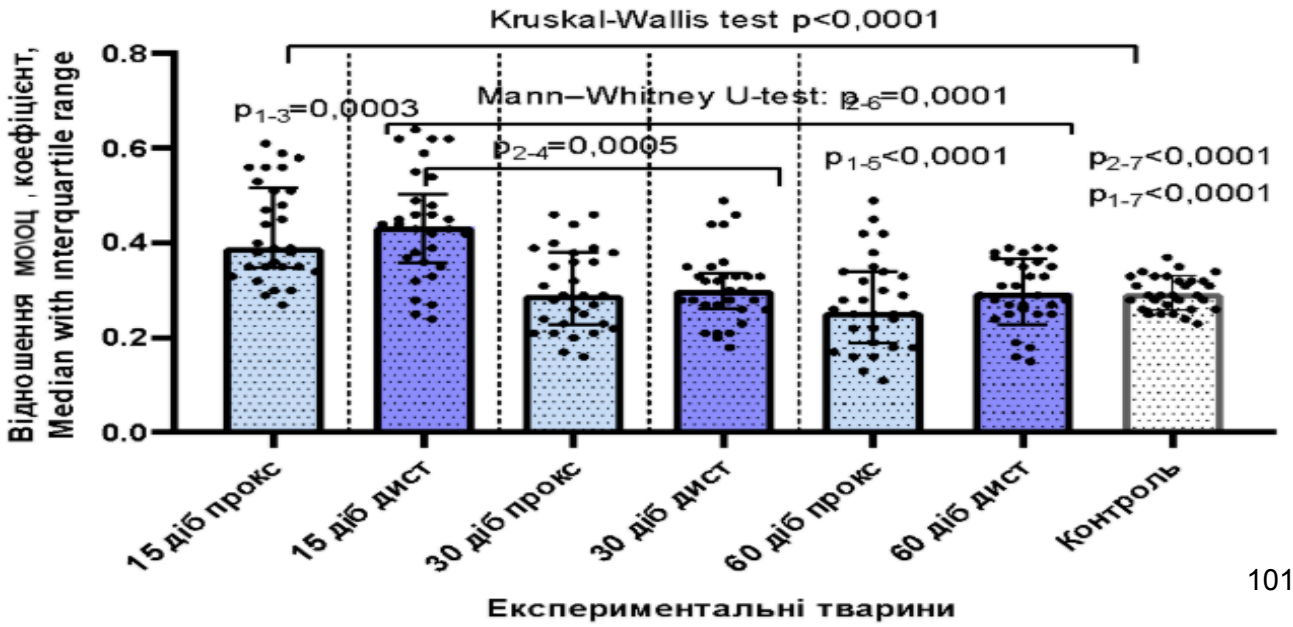


Рис. 47. *Відношення товщини мієлінової оболонки (МО) до діаметра осьового циліндра (ОЦ).*

На 15-ту добу показник МО/ОЦ був значно вищим, ніж у контролі, що, ймовірно, пов'язано з набряком мієліна. На 30-ту добу МО/ОЦ знизився, а на 60-ту добу – не відрізнявся від контролю. Діаметр ОЦ поступово відновлювався протягом 60 діб. Товщина мієлінової оболонки збільшувалася на 15-ту добу (набряк), зменшувалася на 30-ту (дегенерація) і знову збільшувалася на 60-ту (ремієлінізація).

3.7. Висновок до Розділу 3

У цьому розділі представлено ключові експериментальні результати, що характеризують наслідки стандартизованої ТУСН та ефективність різних підходів до його відновлення.

Аналіз показав, що найбільш повне функціональне відновлення (індекс SFI близький до норми) досягається шляхом природної регенерації протягом 60 діб після травми. Цей функціональний результат корелює з даними морфології, які на 60-ту добу демонструють значне ремоделювання нерва з частковим відновленням структури, хоча й зі збереженням ознак фіброзу.

Натомість хірургічні методи, оцінені через 60 діб після їх застосування (90 діб після травми), виявилися менш ефективними в умовах даного експерименту. Епіневральний шов забезпечив лише часткове функціональне покращення, а тубаж показав мінімальну ефективність, що, ймовірно, пов'язано з обмеженнями самого імплантату та розвитком рубцевої тканини.

Детальний морфологічний та ультраструктурний аналіз в динаміці (15, 30, 60 діб) дозволив простежити стадійність процесу: від гострої дегенерації та запалення до активного фіброзування на етапі ремоделювання, що пояснює обмежені можливості відновлення, особливо при додатковій хірургічній травматизації. Морфометричні показники кількісно підтвердили ці структурні зміни.

Отже, експериментальні дані, наведені в розділі, обґрунтовують висновок про високий потенціал спонтанного відновлення СН щурів після

стандартизованої тракційної травми помірного ступеня тяжкості та висвітлюють морфологічні підґрунтя різної ефективності природної регенерації та досліджених хірургічних підходів.

РОЗДІЛ 4.
ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

4.1. Обговорення результатів дослідження

Дане дослідження було спрямоване на створення та апробацію стандартизованої експериментальної моделі ТУСН у щурів, а також на детальне вивчення морфофункціональних змін та порівняння ефективності спонтанної регенерації з двома методами мікрохірургічного лікування – епіневральним швом та тубажем.

Створення та характеристика моделі ТУСН:

- Розроблений пристрій "NeuroStretch", модифікація ранорозширювача Weitlaner-Loctite, дозволив наносити дозоване поздовжнє розтягнення СН зі стандартизованою силою (збільшення довжини ~157% при силі ~2 Н), що забезпечило відтворюваність ушкодження. Ця модель долає деякі обмеження попередніх підходів, таких як складність обладнання або ризик додаткового пошкодження нерва при фіксації. Модельована травма, хоча й значна за ступенем розтягнення, не призводила до повного розриву нерва, що дозволило вивчати саме наслідки тракції без макроскопічного порушення цілісності.
- Патофізіологічні механізми, описані в літературі для ТТПН знайшли своє відображення у морфологічних змінах, спостережуваних у нашому експерименті.

Динаміка морфофункціональних змін після ТУСН (природна регенерація):

- **Гостра фаза (15 доба):** Спостерігалися виражені ознаки гострого травматичного ушкодження: значний інтерстиціальний набряк, порушення архітектоніки, активна Валлерівська дегенерація (особливо дистально), деструкція аксонів та мієліну, запальна реакція та активація ШК. Ультраструктурно це проявлялося втратою цитоскелету, вакуолізацією мітохондрій, розволокненням мієліну. Морфометрично відзначалося значне підвищення співвідношення строма/паренхіма (С/П)

та зменшення щільності аксонів порівняно з контролем. Високий показник МО/ОЦ вказував на набряк мієліну. Функціонально цей період характеризувався глибоким дефіцитом (неможливість розрахунку SFI).

- **Рання репаративна фаза / Ремоделювання (30 доба):** Відбувався перехід до репарації. Зменшувалася інтенсивність гострих дегенеративних змін, активізувалася резорбція продуктів розпаду мієліну. Однак, зберігався помірний набряк, і ставала вираженою стромальна реакція з ознаками розвитку ендоневрального фіброзу, що підтверджувалося ультраструктурно (розростання колагенових волокон, активні фібробласти, телоцити). Щільність нейролемоцитів зменшувалася. Починалося відновлення структурної організації нерва. Функціональний стан залишався значно порушеним.
- **Фаза стабілізації / Хронічних змін (60 доба):** Морфологічна картина була мозаїчною: співіснували ділянки з частково відновленою структурою та зони з триваючою дегенерацією мієліну. Домінували наслідки травми – виражений фіброз, формування сполучнотканинного рубця та, можливо, невроми. Щільність аксонів дещо зросла порівняно з 15 добою, але залишалась нижчою за групу контролю. Показник МО/ОЦ нормалізувався. Найважливішим результатом на цьому етапі було значне функціональне відновлення, індекс SFI наближався до норми (-2.753). Це свідчить про високий потенціал спонтанної регенерації СН щура навіть після значного тракційного ушкодження, що корелює з висновками розділу 3.

Порівняння методів лікування:

- **Природна регенерація (Група IV):** Показала найкращий функціональний результат на 60-ту добу після травми. Це свідчить про те, що за умов збереження анатомічної цілісності нерва (відсутність повного розриву) та його оболонок (принаймні епіневрію), внутрішні регенеративні механізми можуть бути достатньо ефективними для відновлення функції, незважаючи на значний інтраневральний фіброз.

- **Епіневральний шов (Група VI):** Забезпечив лише часткове функціональне відновлення на 60-ту добу після операції (90 діб після травми) (SFI -10.598). Ймовірно, резекція ушкодженої ділянки (яка на 30-ту добу вже перебувала у фазі активного фіброзного ремоделювання) та накладання шва створювали додаткову травматизацію та стимулювали рубцювання в зоні анастомозу, що обмежувало ефективність регенерації порівняно зі спонтанним відновленням.
- **Тубаж (Група V):** Виявився найменш ефективним методом у даному експерименті, з мінімальним функціональним покращенням та неможливістю розрахунку SFI. Спостереження проростання аксонів поза кондуїтом та дані літератури вказують на можливі причини: недостатній внутрішній діаметр силіконової трубки для набряклого та фіброзно зміненого нерва, формування рубцевої тканини на кінцях трубки, що блокує ріст аксонів. Важливо зазначити, що метою не було створення оптимального імплантату, а лише порівняння принципових підходів.

Ключова роль фіброзу:

- Результати морфологічного та морфометричного аналізу підкреслюють ключову роль інтраневрального фіброзу як основного лімітуючого фактора регенерації після ТУСН. Розвиток фіброзу, що спостерігався вже на 30-ту добу і ставав вираженим на 60-ту, створює механічний та біологічний бар'єр для росту аксонів, що узгоджується з класичними роботами Хайєта та Холмса та сучасними даними.

Обмеження дослідження:

- Дослідження проводилося на моделі щурів, і результати можуть не повністю екстраполюватися на людину.
- Використана модель ТУСН представляє конкретний тип та ступінь ушкодження; результати можуть відрізнятися при інших параметрах травми.
- Оцінювалися лише два варіанти хірургічного втручання, і ефективність тубажу була обмежена характеристиками використаного кондуїта.

ВИСНОВКИ

1. Розроблений пристрій "NeuroStretch" є простим, доступним та ефективним інструментом для створення стандартизованої, відтворюваної моделі тракційного ушкодження сідничого нерва у щурів, що дозволяє контролювати ступінь розтягнення.

2. Тракційне ушкодження сідничого нерва у щурів, змодельоване за допомогою пристрою "NeuroStretch" (розтягнення ~157%), викликає послідовні морфофункціональні зміни, що включають гостру фазу дегенерації та запалення (до 15 діб), фазу репарації та активного фіброзного ремоделювання (30 доба), та фазу хронічних змін із частковою регенерацією та формуванням стійкого фіброзу/рубця (60 доба).

3. В умовах даної моделі тракційного ушкодження (без повного розриву нерва) спонтанна регенерація забезпечує значне, майже повне відновлення функції СН протягом 60 діб, незважаючи на виражені морфологічні ознаки інтраневрального фіброзу.

4. Мікрохірургічні методи лікування, застосовані на 30-ту добу після травми (резекція ушкодженої ділянки з наступним епіневральним швом або тубажем), в умовах даного експерименту виявилися менш ефективними для функціонального відновлення порівняно зі спонтанною регенерацією. Епіневральний шов призвів до часткового відновлення, тоді як ефективність тубажу була мінімальною, що, ймовірно, пов'язано з обмеженнями використаного кондуїта та розвитком рубцевої тканини.

5. Інтраневральний фіброз є ключовим патологічним процесом, що розвивається після тракційного ушкодження нерва і суттєво обмежує потенціал регенерації, особливо при хірургічних втручаннях, що включають резекцію нерва.

Перспективи подальших досліджень: Подальші дослідження можуть бути спрямовані на вивчення ефективності інших хірургічних технік (наприклад, використання більш досконалих кондуїтів, трансплантатів), дослідження методів впливу на інтраневральний фіброз (фармакологічні агенти,

клітинна терапія) та поглиблене вивчення молекулярних механізмів регенерації та фіброзування при тракційних ушкодженнях периферичних нервів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Campbell, W. W. (2008). Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical Neurophysiology*, *119*(9), 1951–1965. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.018

2. Roshchin, H. H., Mazurenko, O. V., Humeniuk, K. V., Kuzmin, V. I., Slychko, I. Y., Ivanov, V. I., & et al. (2021). Unified protocols for providing emergency medical aid as an element of civil-military interaction in the territories of special operations in Ukraine. *TRAVMA*, *21*(2), 66-79. https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.21.2020.202236

3. Сірко, А. Г., & Кирпа, І. Ю. (2022). *22 уроки війни. Поранення периферичних нервів*.

4. Tsymbaliuk, V. I., Vorodi, M. V., Petriv, T. I., Tsymbaliuk, I. V., & Nekhlopochyn, O. S. (2023). Peripheral nerve traction injury. Literature review. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, *29*(3), 19–25. https://doi.org/10.25305/unj.281796

5. Цимбалюк, В. І., Петрів, Т. І., Медведєв, В. В., Татарчук, М. М., Драгунцова, Н. Г., & Васильєв, Р. Г. (2017). Ефективність пластики дефекту периферичного нерва з використанням тканинно-інженерних матриксів різних типів за даними електронейроміографії: експериментальне дослідження. *Український нейрохірургічний журнал*, (4), 60-66.

6. McMorrow, L. A., Czarnecki, P., Reid, A. J., & Tos, P. (2024). Current perspectives on peripheral nerve repair and management of the nerve gap. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, *49*(6), 698–711. https://doi.org/10.1177/17531934241242002

7. Zhang, Z., & Ma, M. (2024). Strategies to enhance the ability of nerve guidance conduits to promote directional nerve growth. *BioMedical Engineering OnLine*, *23*, 40. https://doi.org/10.1186/s12938-024-01233-z

8. Moisset, X., Lanteri-Minet, M., & Fontaine, D. (2020). Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Journal of Neural Transmission*, *127*(4), 673–686. https://doi.org/10.1007/s00702-019-02092-y

9. Ermak, G., & Davies, K. J. (2002). Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. *Molecular immunology*, *38*(10), 713–721.

10. Frostick, S. P., Yin, Q., & Kemp, G. J. (1998). Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*, *18*(7), 397–405.

11. Zhao, X. F., Huffman, L. D., Hafner, H., Athaiya, M., Finneran, M. C., Kalinski, A. L., Kohen, R., Flynn, C., Passino, R., Johnson, C. N., Kohrman, D., Kawaguchi, R., Yang, L. J. S., Twiss, J. L., Geschwind, D. H., Corfas, G., & Giger, R. J. (2022). The injured sciatic nerve atlas (iSNAT), insights into the cellular and molecular basis of neural tissue degeneration and regeneration. *eLife*, *11*, e80881. https://doi.org/10.7554/eLife.80881

12. Yeoh, S., Warner, W. S., Eli, I., & Mahan, M. A. (2020). Rapid-stretch injury to peripheral nerves: comparison of injury models. *Journal of Neurosurgery*, *135*(3), 893–903. https://doi.org/10.3171/2020.5.JNS193448

13. Haftek, J. (1970). Stretch injury of peripheral nerve: acute effects of stretching on rabbit nerve. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*, *52*(2), 354–365.

14. Rydevik, B. L., Kwan, M. K., Myers, R. R., Brown, R. A., Triggs, K. J., Woo, S. L. Y., & Garfin, S. R. (1990). An in vitro mechanical and histological study of acute stretching on rabbit tibial nerve. *Journal of Orthopaedic Research*, *8*(5), 694–701.

15. Hart, P. F. (1971). Traction injury of the facial nerve in the rabbit. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, *41*(1), 75–78.

16. Vorodi, M. V., Petriv, T. I., Nekhlopochyn, O. S., & Tsymbaliuk, V. I. (2024). Peripheral nerve traction injury modeling in an experiment. *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL*, *20*(5), 237–242. https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.5.2024.1091

17. Murtazina, A., & Adameyko, I. (2023). The peripheral nervous system. *Development*, *150*(9), dev201164.

18. Zhang, J. (2019). *Basic neural units of the brain: neurons, synapses and action potential*. arXiv preprint arXiv:1906.01703.

19. Bigbee, J. W. (2022). Cells of the central nervous system: An overview of their structure and function. In *Glycobiology of the Nervous System* (pp. 41-64).

20. Mueller, W. A., Hassel, M., & Grealy, M. (2015). The Nervous System and Central Sensory Organs. In *Development and Reproduction in Humans and Animal Model Species* (pp. 455-498).

21. Felten, D. L., O'Banion, M. K., & Maida, M. E. (2015). *Netter's atlas of neuroscience*. Elsevier Health Sciences.

22. Dixon, R. E., Navedo, M. F., Binder, M. D., & Santana, L. F. (2022). Mechanisms and physiological implications of cooperative gating of clustered ion channels. *Physiological reviews*, *102*(3), 1159–1210.

23. Radotić, V. (2024). *Morphological and electrophysiological characterization of spiral ganglion neurons cultured in vitro on high-density complementary semiconductor electrode array* (Doctoral dissertation, University of Split. School of Medicine).

24. Zimmermann, M. (1986). Neurophysiology of sensory systems. In *Fundamentals of sensory physiology* (pp. 68–116). Springer Berlin Heidelberg.

25. Boullerne, A. I. (2016). The history of myelin. *Experimental neurology*, *283*, 431–445.

26. Nocera, G., & Jacob, C. (2020). Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *77*(20), 3977–3989. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03516-9

27. Negro, S., Pirazzini, M., & Rigoni, M. (2022). Models and methods to study Schwann cells. *Journal of Anatomy*, *241*(5), 1235–1258.

28. Hille, B. (2024). A brief history of nerve action potentials after 1600. *Molecular Pharmacology*, 100012.

29. Омельковець, Я. А. (2023). *Загальна цитологія й гістологія*.

30. Пасічніченко, О. М., & Макарчук, М. Ю. (2020). *ФІЗІОЛОГІЯ НЕРВІВ І М'ЯЗІВ*.

31. Jessen, K. R., et al. (2015). Schwann Cells: Development and Role in Regeneration. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(2), 73–84.

32. Cattin, A. L., & Lloyd, A. C. (2016). The multicellular complexity of peripheral nerve regeneration. *Current Opinion in Neurobiology*, *39*, 38–46. https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.04.005

33. Salzer, J. L., Feltri, M. L., & Jacob, C. (2024). Schwann cell development and myelination. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, a041360.

34. Nave, K. A., & Werner, H. B. (2014). Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annual review of cell and developmental biology*, *30*(1), 503–533.

35. Bunge, M. B. (2020). The Role of Schwann Cells in Nerve Repair and Regeneration. *Progress in Brain Research*, *157*, 55–67.

36. Napoli, I., Noon, L. A., Ribeiro, S., Kerai, A. P., Parrinello, S., Rosenberg, L. H., ... & Lloyd, A. C. (2012). A central role for the ERK-signaling pathway in controlling Schwann cell plasticity and peripheral nerve regeneration in vivo. *Neuron*, *73*(4), 729–742.

37. Zhou, X., Lv, Y., Xie, H., Li, Y., Liu, C., Zheng, M., ... & Mi, D. (2024). RNA sequencing of exosomes secreted by fibroblast and Schwann cells elucidates mechanisms underlying peripheral nerve regeneration. *Neural Regeneration Research*, *19*(8), 1812–1821.

38. Cattin, A. L., Burden, J. J., Van Emmenis, L., Mackenzie, F. E., Hoving, J. J., Calavia, N. G., ... & Lloyd, A. C. (2015). Macrophage-induced blood vessels guide Schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves. *Cell*, *162*(5), 1127–1139.

39. Liu, G., Liang, J., Li, W., Jiang, S., Song, M., Xu, S., ... & Zhang, B. (2024). The protective effect of erythropoietin and its novel derived peptides in peripheral nerve injury. *International Immunopharmacology*, *138*, 112452.

40. Seddon, H. J. (1943). Three types of nerve injury. *Brain*, *66*(4), 237–288.

41. Sunderland, S. (1951). A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, *74*(4), 491–516.

42. Hart, A. (2021). Neurobiology of injury (compression, traction, laceration) and repair, and grading of injuries. In *Oxford Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery* (p. 243).

43. Wagner, E. R., Muniz, A. R., Chang, M. J., Hunt, T., Welp, K. M., Woodmass, J. M., ... & Chen, N. (2021). Neuroapraxia and early complications after reverse shoulder arthroplasty with glenoid bone grafting. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, *30*(2), 258–264.

44. Iegorova, K. S., Malysheva, T. A., Guk, M. O., Chernenko, O. G., Shmeleva, G. A., Musulevska, V. V., & Pastukhova, V. A. (2024). Morphological optic nerve changes in a patient who has not undergone surgery for her giant pituitary adenoma: a case report. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)/Oftal'mologičeskij Žurnal*, (4).

45. Lorenzett, M. P., Armién, A. G., Henker, L. C., Schwertz, C. I., Cruz, R. A., Panziera, W., ... & Pavarini, S. P. (2023). Motor and somatosensory degenerative myelopathy responsive to pantothenic acid in piglets. *Veterinary Pathology*, *60*(1), 101–114.

46. Jenkins, P. M., & Bender, K. J. (2024). Axon Initial Segment Structure and Function in Health and Disease. *Physiological Reviews*.

47. Hertzog, N., Duman, M., Bochud, M., Brügger-Verdon, V., Gerhards, M., Schön, F., ... & Jacob, C. (2025). Hypoxia-induced conversion of sensory Schwann cells into repair cells is regulated by HDAC8. *Nature Communications*, *16*(1), 515.

48. Sandoval Castellanos, A. M. (2021). *Bioactive surfaces for the delivery of nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor and its effects in neurite outgrowth* (Doctoral dissertation, University of Sheffield).

49. Adidharma, W., Khouri, A. N., Lee, J. C., Vanderboll, K., Kung, T. A., Cederna, P. S., & Kemp, S. W. P. (2022). Sensory nerve regeneration and reinnervation in muscle following peripheral nerve injury. *Muscle & Nerve*, *66*(4), 384–396. https://doi.org/10.1002/mus.27661

50. Rotshenker, S. (2022). Galectin-3 (MAC-2) controls phagocytosis and macropinocytosis through intracellular and extracellular mechanisms. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *16*, 949079.

51. Barton, M. J., Morley, J. W., Stoodley, M. A., Lauto, A., & Mahns, D. A. (2014). Nerve repair: toward a sutureless approach. *Neurosurgical Review*, *37*, 585–595.

52. Wan, T., Zhang, F. S., Qin, M. Y., Jiang, H. R., Zhang, M., Qu, Y., ... & Zhang, P. X. (2024). Growth factors: Bioactive macromolecular drugs for peripheral nerve injury treatment–Molecular mechanisms and delivery platforms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *170*, 116024.

53. Bradke, F. (2022). Mechanisms of axon growth and regeneration: moving between development and disease. *Journal of Neuroscience*, *42*(45), 8393–8405.

54. Geraldo, S., & Gordon-Weeks, P. R. (2009). Cytoskeletal dynamics in growth-cone steering. *Journal of Cell Science*, *122*(Pt 20), 3595–3604. https://doi.org/10.1242/jcs.042309

55. Contreras, E., Bolívar, S., Navarro, X., & Udina, E. (2022). New insights into peripheral nerve regeneration: The role of secretomes. *Experimental Neurology*, *354*, 114069. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114069

56. Haddad, M. (2021). *Mechanisms of peripheral nerve injury in diabetes: role of the cytochrome p450 pathway* (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).

57. Colardo, M., Martella, N., Pensabene, D., Siteni, S., Di Bartolomeo, S., Pallottini, V., & Segatto, M. (2021). Neurotrophins as key regulators of cell metabolism: implications for cholesterol homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(11), 5692.

58. Costa, G., Ribeiro, F. F., Sebastião, A. M., Muir, E. M., & Vaz, S. H. (2022). Bridging the gap of axonal regeneration in the central nervous system: A state of the art review on central axonal regeneration. *Frontiers in Neuroscience*, *16*, 1003145.

59. Shahrajabian, M. H., & Sun, W. (2024). Mechanism of action of collagen and epidermal growth factor: A review on theory and research methods. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, *24*(4), 453–477.

60. Standring, S. (2022). The history of nerve repair. In *Peripheral nerve tissue engineering and regeneration* (pp. 1–32).

61. Leckenby, J. I., Chacon, M. A., Grobbelaar, A. O., & Lichtman, J. W. (2019). Imaging Peripheral Nerve Regeneration: A New Technique for 3D Visualization of Axonal Behavior. *Journal of Surgical Research*, *242*, 207–213. https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.046

62. Toews, A. D., Barrett, C., & Morell, P. (1998). Monocyte chemoattractant protein 1 is responsible for macrophage recruitment following injury to sciatic nerve. *Journal of Neuroscience Research*, *53*(2), 260–267. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19980715)53:2<260::AID-JNR15>3.0.CO;2-A

63. Jack, A. S., & Jacques, L. (2024). Peripheral Nerve Injury Response Mechanisms. In *Neuroscience for Neurosurgeons* (p. 348).

64. Panagopoulos, G. N., Megaloikonomos, P. D., & Mavrogenis, A. F. (2017). The Present and Future for Peripheral Nerve Regeneration. *Orthopedics*, *40*(1), e141–e156. https://doi.org/10.3928/01477447-20161019-01

65. Frank, T., Nawroth, P., & Kuner, R. (2019). Structure-function relationships in peripheral nerve contributions to diabetic peripheral neuropathy. *Pain*, *160*(Suppl 1), S29–S36. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001530

66. Kong, L., Gao, X., Qian, Y., Sun, W., You, Z., & Fan, C. (2022). Biomechanical microenvironment in peripheral nerve regeneration: from pathophysiological understanding to tissue engineering development. *Theranostics*, *12*(11), 4993–5014. https://doi.org/10.7150/thno.74571

67. Mou, Y., Du, Y., Zhou, L., Yue, J., Hu, X., Liu, Y., ... & Dong, B. (2022). Gut microbiota interact with the brain through systemic chronic inflammation: implications on neuroinflammation, neurodegeneration, and aging. *Frontiers in Immunology*, *13*, 796288.

68. Deumens, R., Bozkurt, A., Meek, M. F., Marcus, M. A., Joosten, E. A., Weis, J., & Brook, G. A. (2010). Repairing injured peripheral nerves: bridging the gap. *Progress in Neurobiology*, *92*(3), 245–276.

69. Honnegowda, T. M., Kumar, P., Udupa, E. G. P., Kumar, S., Kumar, U., & Rao, P. (2015). Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing. *Plastic and Aesthetic Research*, *2*, 243–249.

70. Lien, B. V., Brown, N. J., Ransom, S. C., Lehrich, B. M., Shahrestani, S., Tafreshi, A. R., Ransom, R. C., & Sahyouni, R. (2020). Enhancing peripheral nerve regeneration with neurotrophic factors and bioengineered scaffolds: A basic science and clinical perspective. *Journal of the Peripheral Nervous System*, *25*(4), 320–334. https://doi.org/10.1111/jns.12414

71. Hermanns, S., Klapka, N., & Müller, H. W. (2001). The collagenous lesion scar-an obstacle for axonal regeneration in brain and spinal cord injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *19*(1-2), 139–148.

72. Ngeow, W. C. (2010). Scar less: a review of methods of scar reduction at sites of peripheral nerve repair. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *109*(3), 357–366.

73. Menorca, R. M., Fussell, T. S., & Elfar, J. C. (2013). Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clinics*, *29*(3), 317–330. https://doi.org/10.1016/j.hcl.2013.04.002

74. Navarro, X. (2016). Functional evaluation of peripheral nerve regeneration and target reinnervation in animal models: a critical overview. *European Journal of Neuroscience*, *43*(3), 271–286.

75. Sharifi, M., Kamalabadi-Farahani, M., Salehi, M., Ebrahimi-Barough, S., & Alizadeh, M. (2024). Recent advances in enhances peripheral nerve orientation: the synergy of micro or nano patterns with therapeutic tactics. *Journal of Nanobiotechnology*, *22*(1), 194.

76. Lanier, S. T., & Brogan, D. M. (2021). Nerve Compression, Nerve Injury, and Nerve Regeneration: An Overview. In *Peripheral Nerve Issues after*

Orthopedic Surgery: A Multidisciplinary Approach to Prevention, Evaluation and Treatment (pp. 3–26).

77. Lezak, B., Massel, D. H., & Varacallo, M. A. (2024). Peroneal nerve injury. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

78. Baima, J., & Krivickas, L. (2008). Evaluation and treatment of peroneal neuropathy. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, *1*, 147–153.

79. Cruz, A. J. M., & De Jesus, O. (2023). Neurotmesis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

80. Zaidman, M., Novak, C. B., Midha, R., & Dengler, J. (2024). Epidemiology of peripheral nerve and brachial plexus injuries in a trauma population. *Canadian Journal of Surgery*, *67*(3), E261.

81. Chang, K. W., Yang, L. J., Driver, L., & Nelson, V. S. (2014). High prevalence of early language delay exists among toddlers with neonatal brachial plexus palsy. *Pediatric Neurology*, *51*(3), 384–389. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.021

82. Coroneos, C. J., Voineskos, S. H., Christakis, M. K., Thoma, A., Bain, J. R., Brouwers, M. C., & Canadian OBPI Working Group. (2017). Obstetrical brachial plexus injury (OBPI): Canada's national clinical practice guideline. *BMJ Open*, *7*(1), e014141. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014141

83. Thatte, M. R., Nayak, N. S., & Hiremath, A. S. (2020). Management of Birth Brachial Plexus Injury Including Use of Distal Nerve Transfers. *Journal of Hand Surgery Asian Pacific Volume*, *25*(3), 267–275. https://doi.org/10.1142/S2424835520400020

84. Rider Sleutel, M., True, B., Webb, J., Valdez, E., & Van Thi Tran, M. (2020). Integrative Review of Lower Extremity Nerve Injury During Vaginal Birth. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, *49*(6), 507–524. https://doi.org/10.1016/j.jogn.2020.09.155

85. Coroneos, C. J., Voineskos, S. H., Coroneos, M. K., Alolabi, N., Goekjian, S. R., Willoughby, L. I., Thoma, A., Bain, J. R., Brouwers, M. C., & Canadian OBPI Working Group. (2015). Primary Nerve Repair for Obstetrical

Brachial Plexus Injury: A Meta-Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *136*(4), 765–779. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001629

86. Lolis, A. M., Falsone, S., & Beric, A. (2018). Common peripheral nerve injuries in sport: diagnosis and management. *Handbook of Clinical Neurology*, *158*, 401–419.

87. Zuckerman, S. L., Kerr, Z. Y., Pierpoint, L., Kirby, P., Than, K. D., & Wilson, T. J. (2019). An 11-year analysis of peripheral nerve injuries in high school sports. *The Physician and Sportsmedicine*, *47*(2), 167–173.

88. Feinberg, J. H. (2000). Burners and stingers. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, *11*(4), 771–784.

89. Irisarri, C. (2023). History of peripheral nerve injuries. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, *49*. https://doi.org/10.1177/17531934231198455

90. Gordon, T. (2020). Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(22), 8652.

91. Kuffler, D. P., & Foy, C. (2020). Restoration of Neurological Function Following Peripheral Nerve Trauma. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(5), 1808. https://doi.org/10.3390/ijms21051808

92. Highet, W. B., & Holmes, W. (1943). Traction injuries to the lateral popliteal nerve and traction injuries to peripheral nerves after suture. *British Journal of Surgery*, *30*(119), 212–233.

93. Yan, L., Entezari, A., Zhang, Z., Zhong, J., Liang, J., Li, Q., & Qi, J. (2022). An experimental and numerical study of the microstructural and biomechanical properties of human peripheral nerve endoneurium for the design of tissue scaffolds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *10*, 1029416. https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1029416

94. Ghose, A., & Pullarkat, P. (2023). The role of mechanics in axonal stability and development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *140*, 22–34. Academic Press.

95. Ochs, S., Pourmand, R., Jersild, R. A., Jr., & Friedman, R. N. (1997). The origin and nature of beading: A reversible transformation of the shape of nerve

fibers. *Progress in Neurobiology*, *52*(5), 391–426. https://doi.org/10.1016/S0301-0082(97)00024-8

96. Xiao, B. (2024). Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of PIEZO channels. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *25*(11), 886–903.

97. Perlson, E., Hanz, S., Ben-Yaakov, K., Segal-Ruder, Y., Seger, R., & Fainzilber, M. (2005). Vimentin-dependent spatial translocation of an activated MAPK following axonal injury. *Journal of Neuroscience*, *25*(42), 9749–9757. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2983-05.2005

98. Metwally, E., Zhao, G., & Zhang, Y. Q. (2021). The calcium-dependent protease calpain in neuronal remodeling and neurodegeneration. *Trends in Neurosciences*, *44*(9), 741–752.

99. Wang, M. S., Wu, Y., Culver, D. G., & Glass, J. D. (2012). Pathogenesis of axonal degeneration: Parallels between Wallerian degeneration and vincristine neuropathy. *Neurochemical Research*, *37*(11), 2436–2442. https://doi.org/10.1007/s11064-012-0820-5

100. Schlaepfer, W. W. (1974). Calcium-induced degeneration of axoplasm in isolated segments of rat peripheral nerve. *Brain Research*, *69*(2), 203–215.

101. Tetzlaff, W. (1982). Tight junction contact events and temporary gap junctions in the sciatic nerve fibres of the chicken during Wallerian degeneration and subsequent regeneration. *Journal of Neurocytology*, *11*(5), 839–858.

102. Taveggia, C., Zanazzi, G., Petrylak, A., & Salzer, J. L. (2010). Neuregulin-1 type III determines the ensheathment fate of axons. *Nature Reviews Neurology*, *6*(6), 315–324. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.54

103. Chattopadhyay, S., Myers, R. R., Janes, J., & Shubayev, V. I. (2007). Cytokine regulation of MMP-9 in peripheral glia: Implications for pathological processes and pain in injured nerve. *Brain Research*, *1150*, 118–128. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.10.073

104. Datar, A., Ameeramja, J., Bhat, A., Srivastava, R., Mishra, A., Bernal, R., ... & Pullarkat, P. A. (2019). The roles of microtubules and membrane tension in axonal beading, retraction, and atrophy. *Biophysical Journal*, *117*(5), 880–891.

105. Naik, A. K., Tandan, S. K., Kumar, D., & Dudhgaonkar, S. P. (2014). Nitric oxide and its modulators in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Neurochemistry International*, *74*, 47–54. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.04.005

106. Sayin, M., Temiz, P., Var, A., & Temiz, C. (2016). The effects of N-acetylcysteine on oxidative stress in sciatic nerve injury. *Journal of Surgical Research*, *200*(1), 101–106. https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.07.013

107. Gaudet, A. D., Popovich, P. G., & Ramer, M. S. (2011). Wallerian degeneration: Gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. *Journal of Neuroinflammation*, *8*, 110. https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-110

108. George, A., Buehl, A., & Sommer, C. (2004). Wallerian degeneration after crush injury of rat sciatic nerve increases endo- and epineurial tumor necrosis factor-alpha protein. *Pain*, *108*(1-2), 167–174. https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.024

109. Alharmoodi, B. Y., Arumugam, A., Ahbouch, A., & Moustafa, I. M. (2022). Comparative effects of tensioning and sliding neural mobilization on peripheral and autonomic nervous system function: A randomized controlled trial. *Hong Kong Physiotherapy Journal*, *42*(01), 41–53.

110. Alegre, M. G., Lopez, E. M., Blasco, M., Benavente, V. Y., & Roldan, M. D. M. R. (2025). Overview of pain in Ukrainian war injured. *Injury*, *56*(2), 112046.

111. Tsymbaliuk, V. I., Strafun, S. S., Tretyak, I. B., Tsymbaliuk, I. V., Gatskiy, A. A., Tsymbaliuk, Y. V., & Tatarchuk, M. M. (2021). Surgical treatment of peripheral nerves combat wounds of the extremities. *Wiadomosci Lekarskie*, *74*(3), 619–624.

112. Wu, C. W., Dionigi, G., Sun, H., Liu, X., Kim, H. Y., Hsiao, P. J., ... & Chiang, F. Y. (2014). Intraoperative neuromonitoring for the early detection and prevention of RLN traction injury in thyroid surgery: a porcine model. *Surgery*, *155*(2), 329–339.

113. Tsimbalyuk, V. I., Molotkovets, V. Y., Petriv, T. I., Medvedev, V. V., & Luzan, B. M. (Inventors); Bogomolets National Medical University (Patent holder). (2017). *A device for the "walking track test"* (Patent of Ukraine No. 118157). Application No. u201701184.

114. Hare, G. M. T., Evans, P. J., Mackinnon, S. E., Best, T. J., Bain, J. R., Szalai, J. P., & Hunter, D. A. (1992). Walking track analysis: a long-term assessment of peripheral nerve recovery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *89*(2), 251–258.

115. Palade, G. E. (1952). A study of fixation for electron microscopy. *Journal of Experimental Medicine*, *95*(3), 285–298.

116. Гайер, Г. (1974). *Электронная гистохимия* (Пер. с нем.). Мир.

117. Reynolds, E. S. (1963). The use of lead citrate at high pH as an electronopague stain in electron microscopy. *Journal of Cell Biology*, *17*, 208–212.

118. Біостатистика /Заг.ред В.Ф.Москаленко/ Підручник. -Київ, «Книга плюс», -2009, -184с., Гойко О. В. Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних: навч. посібник / О. В. Гойко. - К. : НМАПО імені П. Л. Шупика, 2004. - 76 с.

119. Минцер, О. П., Вороненко, Ю. В., & Власов, В. В. (2003). Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині (інформаційні технології в охороні здоров’я і практичній медицині). Київ: Вища школа–2003.–348 с.

ДОДАТОК 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.

1. Вороді МВ, Петрів ТІ, Нехлопочин ОС, Цимбалюк ВІ. Тракційна травма периферичного нерва. Огляд літератури. Ukr Neurosurg J. 2023; 29(3): 19-25. https://theunj.org/article/view/281796 [Vorodi MV, Petriv TI, Nekhlopochyn OS, Tsymbaliuk VI. Peripheral nerve traction injury. Literature review. Ukr Neurosurg J. 2023; 29(3): 19-25. https://theunj.org/article/view/281796]. (*Особистий внесок здобувача: збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації*).

2. Вороді МВ, Петрів ТІ, Нехлопочин ОС, Цимбалюк ВІ. Моделювання тракційної травми периферичного нерва в експерименті. Міжнародний Неврологічний Журнал. 2024; 20(5): 237-242. https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1091 [Vorodi MV, Petriv TI, Nekhlopochyn OS, Tsymbaliuk VI. Peripheral nerve traction injury modeling in an experiment. International Neurological Journal. 2024; 20(5): 237-242. https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1091]. (*Особистий внесок здобувача: розробка приладу для нанесення тракційної травми та участь у його патентуванні, проведення оперативних втручань та моніторинг функції паретичної кінцівки, участь у підготовці біологічного матеріалу для морфологічних досліджень і у забезпеченні подальших гістологічних досліджень витратними засобами, виконання статистичного опрацювання даних з їх аналізом, участь в обговоренні отриманих результатів, підготовка статті до публікації*).

3. Вороді МВ, Петрів ТІ, Нехлопочин ОС, Цимбалюк ВІ. Відновлення функції сідничного нерва після його тракційної травми в експерименті. Міжнародний Неврологічний Журнал. 2025; 21(2): 47-55. https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1165 [Vorodi MV, Petriv TI, Nekhlopochyn OS, Tsymbaliuk VI. Sciatic nerve function recovery after its traction injury in experiment. International Neurological Journal. 2025; 21(2):

47-55. https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.2.2025.1165]. (*Особистий внесок здобувача: проведення оперативних втручань та моніторинг функції паретичної кінцівки, участь у підготовці біологічного матеріалу для морфологічних досліджень і у забезпеченні подальших гістологічних досліджень витратними засобами, виконання статистичного опрацювання даних з їх аналізом, участь в обговоренні отриманих результатів, підготовка статті до публікації*).