

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Молотковець Віталій Юрійович

УДК 616-089.844:616.833-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
**ЕЛЕКТРОЗВАРНЕ З'ЄДНАННЯ ЕПІНЕВРІЮ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ
СТРУКТУРНОЇ ЦІЛІСНОСТІ НЕРВОВОГО СТОВБУРА
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

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

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

Цимбалюк Віталій Іванович

доктор медичних наук, професор,
академік НАМН України

Київ — 2020

АНОТАЦІЯ

Молотковець В.Ю. Електрозварне з'єднання епіневрію для відновлення структурної цілісності нервового стовбура (експериментальне дослідження). — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». — Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертацію присвячено актуальній науковій проблемі нейрохірургії — покращенню результатів регенерації периферичного нерву після відновного хірургічного лікування. Травматичні ушкодження периферичних нервів складають від 1 до 3 % серед загального травматизму мирного часу, що займає одну з провідних причин обмеження працездатності (60–70 %) населення. Не дивлячись на суттєві досягнення у хірургічному лікуванні травми периферичних нервів, питання оптимізації існуючих та розробки нових засобів відновлення цілісності нервових стовбурів залишається актуальним. Основним методом відновлення просторової цілісності периферичного нерва залишається нейрорафія. Шовне з'єднання характеризується тривалим виконанням мікрохірургічного втручання, стимулюючим впливом на процес рубцювання. За даними дослідження N.K. Bhatt (2017) для накладення мікрохірургічного шва витрачається (18.2 ± 6.8) хв, тоді, як для формування лазерного зварного з'єднання — (5.8 ± 3.7) хв. Наявність негативних особливостей нейрорафії мотивує розробку альтернативних засобів герметичного з'єднання. Сучасні електрохірургічні методи розтину та з'єднання біологічних тканин надійно себе зарекомендували у багатьох хірургічних напрямках. Однак ефективність цього методу у випадку відновлення просторової цілісності нервових стовбурів досліджувалася спорадично. Сукупність перелічених обставин мотивувала системне експериментальне дослідження надійності й ефективності епіневрального електрозварного з'єднання кукс периферичного нерва у порівнянні з класичною епіневральною нейрорафією.

Мета дослідження: покращення результатів лікування травми периферичного нерва шляхом застосування технології епіневрального електрозварного з'єднання.

Завдання дослідження.

1. З'ясувати оптимальний фізико-електротехнічний режим й оптимізувати біполярний робочий інструмент для виконання зварного з'єднання епіневрію, запропонувати хірургічний засіб тимчасового обмеження лінійного натягу сідничого нерва дорослого щура після його перетину й зварного з'єднання.

2. Порівняти динаміку і результат відновлення сідничого нерва щура на тлі зварного епіневрального з'єднання та епіневральної нейрорафії за допомогою функціонального індексу сідничого нерва.

3. Порівняти динаміку і результат відновлення сідничого нерва щура на тлі зварного епіневрального з'єднання та епіневральної нейрорафії за допомогою електронеуроміографічного дослідження.

4. Порівняти динаміку і результат відновлення сідничого нерва щура на тлі зварного епіневрального з'єднання та епіневральної нейрорафії за допомогою оглядового патоморфологічного та морфометричного дослідження.

5. На підставі комплексного аналізу оцінити ефективність методу епіневрального зварного з'єднання у порівнянні з епіневральною нейрорафією як засобу відновлення цілісності нерва після його повного перетину.

У дисертації на підставі комплексного дослідження представлено теоретичне обґрунтування та новий підхід до вирішення науково-практичної проблеми лікування травми периферичного нерва, запропоновано електрозварне з'єднання епіневрію для відновлення структурної цілісності нервового стовбура.

Дослідження виконано на білих безпородних щурах–самцях віком 7 міс. (350–450 г; n=100). Модель травми — перетин лівого сідничого нерва у середній третині. Сформовано 5 експериментальних груп, тваринам котрих виконували наступні втручання: група 1 — перетин сідничого нерва (невротомія) й негайне пряме кількаточкове епіневральне зварне з'єднання його кукс (n=21); група 2 —

перетин сідничого нерва й негайне пряме епіневральне нейрорафічне з'єднання його кукс (n=18); група 3 — перетин сідничого нерва (n=21); група 4 (несправжньооперовані тварини) — розкриття сідничого нерва без його перетину (n=6); група 5 — інтактні тварини (n=5).

Методи дослідження: експериментальний — моделювання механічної травми сідничого нерва щура, його зварного чи шовного з'єднання; експериментально-електротехнічний — вибір оптимального електричного режиму виконання зварного з'єднання епіневрію; функціонально-анатомічний — дослідження динаміки і результату відновлення функції сідничого нерва щура за допомогою функціонального індексу сідничого нерва; клініко-електрофізіологічний — електронейроміографічне дослідження функції нервово-м'язового апарату травмованої паретичної кінцівки щура; морфологічний — оглядове патогістологічне та морфометричне дослідження травмованого нерва щура; методи статистичного аналізу — опрацювання первинних цифрових даних, з'ясування значущих відмінностей між часовими чи груповими значеннями досліджуваних показників. Дослідження проводилися в усіх групах через 1, 3 і 5 міс. після травми.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

У тварин групи 1, 2 і 3 по середині цієї ділянки нерв перетинали офтальмологічними ножицями. У тварин групи 1 за допомогою спеціального коагуляційного пінцета одномоментно підхоплювали й зближували краї епіневрію проксимальної та дистальної кукс нерва; при стисканні бранш пінцета зварне з'єднання здійснювалося у автоматичному режимі, шляхом подання змінного високочастотного (440 кГц) модульованого струму силою до 0,3 А, за напруги на браншах пінцета у 34 В і тривалості експозиції прямокутного імпульсу 0.8 с (режим dA2 апарату ЕКВЗ-300; «Патонмед», Україна). Формували 5–6 точкових епіневральних з'єднань по периметру зони перетину з повним зіставленням торців кукс.

За результатами дослідження кількаточкове електричне зварне з'єднання епіневрію забезпечує надійну асоціацію кукс перетнутого нерва, ефективність якої за індексом SFI не відрізняється від традиційної нейрорафії. Значущий регенераційний приріст SFI паретичної кінцівки на тлі зварного з'єднання припадає на перші 3 міс, у випадку нейрорафії — на 3–5-й місяць післятравматичного періоду. Через 5 міс після зварного з'єднання кукс сідничого нерва амплітуда М-відповіді паретичного литкового м'яза значно перевищує аналогічний показник після виконання нейрорафії й несуттєво відрізняється від показника інтактної кінцівки. На тлі зварного з'єднання щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми протягом усього періоду спостереження суттєво переважає аналогічний показник на тлі виконання нейрорафії. У обох випадках найбільш інтенсивний приріст щільності нервових волокон у зоні регенераційної невроми виявляють протягом першого місяця спостереження, протягом 2–3-го місяця інтенсивність приросту зменшувалася учетверо, причому збільшення кількості пророслих через зону травми волокон на тлі нейрорафії обмежується першими трьома місяцями регенераційного процесу, на тлі зварного з'єднання — триває щонайменше до кінця 5-го місяця. Середній кут відхилення нервових волокон від осі нерва у випадку нейрорафії не змінюється протягом усього періоду спостереження, на тлі зварного з'єднання — зменшується протягом 4–5-го місяця. Загалом, результативність електрозварного з'єднання частин травмованого нерва за даними функціональних й патоморфологічних досліджень не поступається класичній нейрорафії, у деяких аспектах перевершує її, однак потребує менших затрат часу й засобів. Клінічне впровадження апробованого методу електрозварного з'єднання кукс периферичного нерва сприятиме покращенню результатів лікування травми периферичного нерва.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертації на підставі проведеного комплексного експериментального дослідження представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до

вирішення актуальної наукової проблеми нейрохірургії — удосконалення відновного лікування травми периферичного нерва.

1. Розроблено та апробовано новий спосіб відновлення анатомічної цілісності нерва після його перетину — багатоточкове епіневральне зварне з'єднання.

2. Оптимізовано робочий біполярний інструмент для виконання зварного епіневрального з'єднання, запропоновано хірургічний засіб тимчасового обмеження лінійного натягу травмованого сідничого нерва, оптимізовано метод отримання первинного матеріалу для розрахунку функціонального індексу сідничого нерва.

3. Вперше за результатами функціонально-анатомічного дослідження доведено надійність і ефективність зварного з'єднання епіневрію кукс перетнутого нерва, окреслено значущий регенераційний приріст функціонального індексу сідничого нерва у межах перших 3-х міс регенераційного процесу.

4. Вперше виявлено результуючу перевагу амплітуди М-відповіді паретичного литкового м'яза у випадку зварного з'єднання сідничого нерва у порівнянні з виконанням нейрорафії.

5. Вперше з'ясовано позитивні відмінності динаміки і морфометричних корелятивів регенерації нерва на тлі зварного з'єднання у порівнянні з епіневральною нейрорафією.

6. З урахуванням отриманих даних, а також зважаючи на показник тривалості хірургічного виконання, обґрунтовано переваги епіневрального зварного з'єднання як методу відновлення цілісності перетнутого нерва.

7. Отримані дані обґрунтовують доцільність клінічної апробації запропонованого методу лікування травми периферичного нерва (відновлення цілісності перетнутого нерва).

Практичне значення одержаних результатів. Оптимізований й адаптований протокол виконання тесту ходьби по біговій доріжці, а також запропонований засіб тимчасового обмеження лінійного натягу травмованого нерва після

відновлення його цілісності суттєво покращують методологічну базу для експериментальної апробації нових методів безшовного з'єднання травмованого нерва. За умови підтвердження ефективності методу оболонкового зварного з'єднання кукс нерва у клінічних умовах, його впровадження у широкий практичний вжиток матиме суттєвий індивідуальний позитивний функціональний і соціо-економічний ефект.

Запропоновано спосіб відновлення просторової цілісності травмованого периферичного нерва (патент України на корисну модель №101497), а також пристрій для проведення тесту “ходьби по доріжці” (патент України на корисну модель №118157). Результати дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність лабораторії експериментальної нейрохірургії ДУ «ІНХ НАМН». Основні теоретичні результати дослідження включено до матеріалів робочих програм кафедри нейрохірургії НМУ.

ВИСНОВКИ

У дисертації на підставі проведеного комплексного експериментального дослідження представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми нейрохірургії — удосконалення відновного лікування травми периферичного нерва.

1. Оптимізований електротехнічний комплекс разом з хірургічним способом тимчасового обмеження лінійного натягу травмованого нерва й адаптованим протоколом функціонально-анатомічного дослідження дозволяють якісно відтворити і з'ясувати ефективність зварного епіневрального відновлення цілісності перетнутого нерва в умовах експерименту.

2. Кількаточкове електричне зварне з'єднання епіневрію забезпечує надійне з'єднання кукс перетнутого нерва, ефективність якого за індексом SFI не відрізняється від традиційної епіневральної нейрорафії ($p > 0,05$).

3. Значущий регенераційний приріст SFI паретичної кінцівки на фоні зварного з'єднання протягом перших 3 міс. спостереження склав 35 %, у випадку нейрорафії — 19 %, протягом 4-5-го міс. — 19 % та 36 %, відповідно.

4. Через 5 міс. після зварного з'єднання кукс сідничого нерва амплітуда М-відповіді паретичного литкового м'яза значно перевищує аналогічний показник після виконання нейрорафії ($17,3 \pm 2,3$ мВ проти $8,4 \pm 0,9$ мВ, відповідно; $p < 0,05$) й несуттєво відрізняється ($p > 0,05$) від показника інтактної кінцівки.

5. Після зварного з'єднання щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми протягом усього періоду спостереження суттєво переважає ($p < 0,05$) аналогічний показник після виконання нейрорафії; збільшення кількості пророслих через зону травми волокон після нейрорафії обмежується першими трьома місяцями регенераційного процесу, на фоні зварного з'єднання — триває щонайменше до кінця 5-го місяця.

6. Середній кут відхилення нервових волокон від осі нерва у випадку нейрорафії не змінюється протягом усього періоду спостереження, на фоні зварного з'єднання — зменшується протягом 4–5-го місяця до 23° .

7. З урахуванням отриманих даних, а також зважаючи на коротший термін хірургічного виконання, розроблений та апробований спосіб багатоточкового епіневрального зварного відновлення цілісності перетнутого нерва переважає епіневральну нейрорафію.

Ключові слова: травма периферичного нерва, нейрорафія, зварне з'єднання біологічних тканин, електронейроміографія, морфометрія, регенерація периферичного нерва.

ANNOTATION

Molotkovets V.Yu. An electrical weld of the epineuria to restore the structural integrity of the nerve trunk (experimental study). - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge - 22 «Health care», specialty 222 «Medicine». – Bogomolets National Medical University of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the actual scientific problem of neurosurgery - improvement of the results of regeneration of the peripheral nerve after restorative surgical treatment of its structural integrity. Traumatic injuries of the peripheral nerves account for 1 to 3% of the general injury of peacetime, which is one of the leading causes of limitation of employment (60-70%) of the population. Despite significant advances in the surgical treatment of peripheral nerve injuries, the optimization of existing and development of new means of restoring the integrity of nerve roots is important. The main method of restoring the spatial integrity of the peripheral nerve is neurography. The suture is characterized by prolonged microsurgical intervention, which stimulates the scarring process. In an experimental study of N.K. Bhatt (2017), for the imposition of microsurgical suture spent 18.2 ± 6.8 min ($n = 9$), while for the formation of a laser weld ($n = 23$) 5.8 ± 3.7 min. The presence of negative features of neurography motivates the development of alternative means of hermetic connection. Modern electrosurgical methods of opening and joining biological tissues have proven themselves well in many surgical fields. However, the effectiveness of this method in the case of restoration of the spatial integrity of the nerve trunks was investigated sporadically. The combination of these circumstances motivated a systematic experimental study of the reliability and efficiency of the epineural electric welded joint of the peripheral nerve stump in comparison with classical epineural neurography.

The purpose of the study was to improve the results of treatment of peripheral nerve injury by using epineural welding technology.

Objectives of the study.

1. To find out the optimum physical and electrical mode and to optimize the bipolar working tool for welding of epineurium, to offer surgical means of temporarily limiting the linear tension of the sciatic nerve of the adult rat after its crossing and welded connection.
2. Compare the dynamics and outcome of rat sciatic nerve recovery in the case of weld epineural junction and epineural neurography using functional sciatic nerve index.
3. To compare the dynamics and the result of sciatic nerve recovery in the case of weld epineural junction and epineural neurography by electroneuromyographic examination.
4. Compare the dynamics and outcome of rat sciatic nerve recovery in the case of a weld epineural junction and epineural neurography using a pathomorphological and morphometric examination.
5. Based on a comprehensive analysis, to evaluate the effectiveness of the epineural weld joint method in comparison with epineural neurography as a means of restoring nerve integrity after its complete intersection.

In the dissertation based on complex research the theoretical substantiation and new approach to the solution of scientific and practical problem of treatment of trauma of the peripheral nerve are presented.

The study was performed on white outbred male rats at 7 months of age. (350-450 g; n = 100). The trauma model is the intersection of the left sciatic nerve in the middle third. Formed 5 experimental groups, animals which performed the following interventions: group 1 - section of the sciatic nerve (neurotomy) and immediate direct multiple point epineural welded joint of its stump (n = 21); group 2 - section of the sciatic nerve and immediate neurography (n = 18); group 3 - section of the sciatic nerve (n = 21); group 4 (nonoperated animals) - opening of the sciatic nerve without its intersection (n = 6); group 5 - intact animals (n = 5).

Research methods: experimental - modeling of mechanical injury of the sciatic nerve of the rat, its welded or sutural connection; experimentally - the choice of the

optimum electric mode of execution of the welded joint of the epineurium; functional - research of dynamics and result of restoration of function of a sciatic nerve of a rat by means of a functional index of a sciatic nerve; electrophysiological - electroneuromyographic study of the function of the neuromuscular apparatus of the injured paretic limb of the rat; morphological examination - pathohistological and morphometric examination of the injured nerve of the rat; methods of statistical analysis - processing of primary digital data, finding out significant differences between time or group values of the studied indicators. The studies were performed in all groups after 1, 3 and 5 months. after the injury.

The design of this study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at the Bogomolets National Medical University.

In animals of groups 1, 2 and 3 in the middle of this area, the nerve was crossed by ophthalmic scissors. In animals of group 1, with the help of a special coagulation forceps, the epineural edges of the proximal and distal stump of the nerve were simultaneously picked up and brought closer together; when compressing tweezers the welded joint was made in automatic mode by supplying alternating high-frequency (440 kHz) modulated current up to 0.3 A, with the voltage on the tweezers branches at 34 V and the exposure duration of rectangular pulse 0.8 s (dA2 mode of the EKB3-300; «Патонмед», Ukraine). Formed 5-6-point epineural connections around the perimeter of the intersection area with full alignment of the ends of the stump.

According to the study, the multi-point electrical welding of the epineurium provides a reliable association of the stumped nerve stump, the efficiency of which by the SFI index is no different from traditional neuroscience. Significant regenerative growth of SFI of the paretic limb on the background of the welded joint occurs in the first 3 months, in the case of neuroraphy - in the 3-5 months after the traumatic period. At 5 months after welding, the sciatic nerve stump, the amplitude of the M-response of the paretic calf muscle, significantly exceeds the same index after performing neuroraphy and is slightly different from that of the intact limb. In the weld joint, the density of nerve fibers in the thickness of the regeneration neuroma during the entire observation period is significantly outweighed by the same indicator in the group of

suture, in both cases the most intense increase in the density of nerve fibers in the area of the regenerative neuroma is detected during the first month; In the first month, the growth rate decreased fourfold, with the increase in the number of sprouted through the injury area fibers in the neuroraphy group limited to regeneration in the first three months, in the weld joint - lasts at least until the end of the 5th month. The average angle of deviation of nerve fibers from the axis of the nerve in the case of neuroraphy does not change during the entire observation period, in the weld joint group - decreases during the 4-5 months. In general, the performance of the electroweld connection of parts of the injured nerve according to functional and pathomorphological studies is not inferior to classical neuroraphy, in some respects it exceeds it, but it requires less time and resources. Clinical proven implementation method, electric connection of peripheral nerve stumps will improve the results of treatment of peripheral nerve injuries.

Scientific novelty of the obtained results.

In the dissertation based on the complex experimental research the theoretical generalization and the new approach to the solution of the actual scientific problem of neurosurgery - improvement of the restorative treatment of trauma of the peripheral nerve are presented.

1. A new way of restoring the anatomical integrity of a nerve after its intersection, a multi-point epineural weld, has been developed and tested.
2. Optimized working bipolar tool to perform weld epineural connection, proposed surgical tool to temporarily limit the linear tension of the injured sciatic nerve, optimized the method of obtaining the primary material for calculating the functional index of the sciatic nerve.
3. For the first time, the results of a functional-anatomical study proved the reliability and efficiency of the welded epineuria joint of the stump of the crossed nerve, and obtained a significant regenerative increase of the functional index of the sciatic nerve within the first 3 months of the regeneration process.

4. For the first time, the resultant advantage of the M-response amplitude of the paretic calf muscle in the case of a welded joint of the sciatic nerve is compared to performing a neurography.

5. For the first time, the positive differences in the dynamics and morphometric correlates of nerve regeneration in the weld joint group as compared to epineural neurography were found.

6. Considering the received data, and considering the duration of surgical performance, the advantages of epineural weld joint as a method of restoring the integrity of the crossed nerve are substantiated.

7. The data obtained substantiate the feasibility of clinical testing of the proposed method of treatment of trauma to the peripheral nerve (restoration of integrity of the crossed nerve).

The practical significance of the results obtained.

The optimized and adapted treadmill test protocol, as well as the proposed means of temporarily limiting the linear tension of the injured nerve, after restoring its integrity, significantly improve the methodological basis for experimental testing of new methods without the use of suture material for connection of the injury. Provided that the efficacy of the clot weld method is confirmed in clinical settings, its widespread practical application will have a significant individual positive functional, social and economic effect.

A method of restoring the spatial integrity of the traumatic peripheral nerve (Patent of Ukraine for utility model № 101497) and a device for carrying out the walk test (Patent of Ukraine for utility model № 118157) is proposed. The results of the dissertation were implemented in the practical activity of the laboratory of experimental neurosurgery of the State Institution "INH NAMS". The main theoretical results of the study are included in the materials of the work programs of the department of neurosurgery NMU.

CONCLUSIONS

In the dissertation based on the complex experimental research the theoretical generalization and the new approach to the solution of the actual scientific problem of neurosurgery - improvement of the restorative treatment of trauma of the peripheral nerve are presented.

1. The optimized electrotechnical complex, together with the surgical means of temporarily limiting the linear tension of the injured nerve and the adapted protocol of functional and anatomical study, allow to reproduce and find out efficiently the welded epineural restoration of the integrity of the crossed nerve in the experimental conditions.

2. Multiple-point electrical welding of the epineurium provides a reliable association of the crossed nerve stump, whose performance by the SFI index is no different from traditional epineural neurography ($p > 0,05$).

3. Significant regenerative increase in SFI of the paretic limb against the weld joint during the first 3 months. the observation was 35%, in the case of neurography - 19%, for 4-5 months. - 19% and 36%, respectively.

4. After 5 months after welding of the sciatic nerve stump, the amplitude of the M-response of the paretic calf muscle significantly exceeds the same indicator after performing neurography (17.3 ± 2.3 mV vs. 8.4 ± 0.9 mV, respectively; $p < 0.05$) and is slightly different ($p > 0.05$) from the intact limb.

5. Under the weld density of nerve fibers in the thickness of regenerative neuroma throughout the observation period dominated ($p < 0,05$) much the same index after neurorrhaphy; the increase in the number of sprouted fibers in the area of trauma due to neurography is limited by the first three months of the regeneration process, against the background of the welded joint - at least until the end of the 5th month.

6. The average angle of deviation of nerve fibers from the axis of the nerve in the case of neurography does not change throughout the observation period, against the background of the welded joint decreases during the 4-5 months to 23° .

7. Considering the data obtained, as well as taking into account the duration of surgical performance, a method of multipoint epineural weld restoration of the intersected nerve integrity has been developed and tested that outweighs epineural neuroraphy.

Keywords: peripheral nerve injury, neurorrhaphy, welded connections biological tissue, electroneuromyography, morphometry, peripheral nerve regeneration.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Молотковець В.Ю., Цимбалюк В.І., Корсак А.В., Ліходієвський В.В., Чайковський Ю.Б. Морфологія регенераційної невроми травмованого периферійного нерва за умов відтворення негайного зварного епіневрального з'єднання кукс та часткової іммобілізації кінцівки. *Світ медицини та біології*; 2017;13(62):152.

2. Молотковець В.Ю., Цимбалюк В.І., Медведєв В.В., Лузан Б.М., Турук Л.С., Татарчук М.М., Драгунцова Н.Г. Електронеуроміографічні кореляти відновлення функції сідничого нерва після його пересічення та зварного епіневрального з'єднання в експерименті. *Український нейрохірургічний журнал*.2017;2:44–49.

3. Цимбалюк, В.І., Молотковець, В.Ю., Медведєв, В.В., Лузан, Б.М., Петрів, Т.І. Ефективність зварного з'єднання ушкодженого периферичного нерва щура за даними оцінки функціонального індексу сідничого нерва. *Український неврологічний журнал*; 2017(2): 63-68.

4. Молотковець В.Ю. Морфологічні зміни нерва після відновного лікування із застосуванням електрозварної технології (експериментальне дослідження). *Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія*; 2019, 27(1): 91-8.

5. Tymbaliuk V.I, Medvedev V.V, Molotkovets V.Y, Korsac A.V, Chaikovsky Yu.B. Restoration of the Integrity of the Transected Peripheral Nerve

Using a Technology of Electric Welding under Experimental Conditions. *Neurophysiology*. 2020;1(52).

6. Tsybaliuk VI, Petriv TI, Molotkovets VY, Vasyliiev RG, Tatarchuk MM, Burkush II. Development of walking track device for functional recovery analysis after experimental sciatic nerve injury. *World of Medicine and Biology. Scientific Society Anatomists, Histologists, and Embryologists, Ukraine*; 2017;13(61):157.

7. Цимбалюк ВІ, Петрів ТІ, Васильєв РГ, Медведєв ВВ, Молотковець ВЮ, Татарчук ММ, Драгунцова НГ. Відновлення функції сідничого нерва з використанням засобів тканинної інженерії після його повного перетину в експерименті. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018; 1 (95): 12-18.

8. Цимбалюк В.І. Молотковець В.Ю. Кваша М.С., Медведєв В.В., Молотковець К.М. Спосіб відновлення просторової цілісності травмованого периферичного нерва статевозрілих щурів-самців. Патент України на корисну модель №101497 МПК: G09В 23/28. Опубліковано 10.09.2015(16).

9. Цимбалюк ВІ, Молотковець ВЮ., Петрів ТІ., Медведєв ВВ, Лузан БМ. винахідники; Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, патентовласник. Пристрій для проведення тесту “ходьби по доріжці”. Патент України №118157, МПК: G09В 23/28. Заявка № u201701184; 2017 лип 25.

10. Цимбалюк В.І., Молотковець В.Ю., Петрів Т.І., Медведєв В.В., Лузан Б.М., винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб визначення функціонального індексу сідничого нерва у щурів. Патент України №118156, МПК: G09В 23/28. Заявка № u201701183; 2017 лип 25.

11. Молотковець В.Ю., Турук Л.С. Efficacy of peripheral nerves regeneration following the high-frequency electrosurgical welding based on direct stimulation electromyoneurography indicators. В матеріали науково-практичної конференції «International Medical Students' Conference (IMSC) 2017» Збірник тез доповідей “Przegląd Lekarski”; 2017(74):90.

12. Цимбалюк В.І., Молотковець В.Ю. Кваша М.С., Медведєв В.В. Високочастотне електричне зварювання епіневрїю сідничого нерва після

перетину в експерименті. В матеріали науково-практичної конференції “Інновації у нейрохірургії” в рамках IV Міжнародного медичного конгресу “Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров’я України” Тези доповідей; 2015 квіт 16; Київ: Задруга; 2015. С. 26.

13. Цимбалюк В.І., Кваша М.С., Молотковець В.Ю. Медведєв В.В. Оптимізація методу електричного зварювання як альтернативного способу механічного з’єднання частин ушкодженого периферичного нерва. В матеріалі доповідей восьмої міжнародної науково-практичної конференції «Сварка и термическая обработка живых тканей. Теория. Практика. Перспективы»; Киев: ИЭС им. Е.О. Патона НАН Украины, 2013: 70.

14. Molotkovets V, Tsymbaliuk V, Korsak A, Likhodiievskyi V, Chernets O. Morphological characteristics of traumatic neuroma at the intersection and welded connection of the sciatic nerve in the later stages of the regeneration process, provided the temporary immobilization of limb. Neurology and rehabilitation international symposium., Kyiv, Ukraine. 19-21 May 2016:20.

15. Цимбалюк В.І., Лісяний М.І., Петрів Т.І., Молотковець В.Ю., Станецька Д.М., Козакевич Р.Б., Камінський А.А. Оптимізація методики проведення тесту Walking track для вивчення функціонального відновлення сідничого нерва у експерименті. В: Матеріали конференції «Нові тенденції в нейрохірургії» з лекційним курсом ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в рамках 24-ї міжнародної виставки «Охорона здоров’я». Тези доповідей; 2015 вер 30; Київ. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2015. С. 29.

16. Tsymbaliuk V.I., Petriv T.I., Molotkovets V.Y., Vasyliiev R.G., Tatarchuk M.M. Development of walking track device for functional recovery analysis after experimental peripheral nerve injury. В: В матеріалах доповідей VI з’їзду нейрохірургів України; 2017 черв 14–16; Харків, Україна. Київ, Україна: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2017: 144.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	11
Вступ.....	12
Розділ 1. МЕХАНІЗМИ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕРИФЕРІЙНОГО НЕРВА ТА МЕТОДИ ЙОГО ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	19
1.1 Травма нерва як медико-соціальна проблема, методи її хірургічного лікування	19
1.2 Засоби безшовного з'єднання кінців перетнутого нерва	20
1.3 Історія розвитку та сучасний стан електрохірургічної технології у медицині	24
1.4 Фізико-хімічні основи електрохірургічної технології та основні принципи її застосування у сучасній хірургії	27
1.5 Сучасні уявлення про механізми регенерації травмованого нерва	35
Висновки до розділу 1	41
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
2.1 Дизайн дослідження, експериментальні тварини і експериментальні групи	42
2.2 Загальний протокол хірургічних втручань у тварин експериментальних груп	44
2.3 Електротехнічні й інструментальні особливості апробованої процедури епіневрального зварного з'єднання	48
2.4 Дослідження функції сідничого нерва	
2.4.1 Функціонально-анатомічні дослідження	51
2.4.2 Електронейроміографічне дослідження	55
2.5 Патоморфологічні дослідження	59
2.6 Статистична обробка первинних цифрових даних	60
Розділ 3. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРОЗВАРНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ ТРАВМОВАНОГО СІДНИЧОГО НЕРВА ЩУРА ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	62

3.1	Ефективність зварного з'єднання кукс перетнутого сідничого нерва за результатами функціонально-анатомічного дослідження	62
3.2	Ефективність зварного з'єднання кукс перетнутого сідничого нерва за результатами електронейроміографічного дослідження	68
3.2.1	Часова динаміка значень ЕНМГ-показників у експериментальних група	68
3.2.2	Часова динаміка значень ЕНМГ-показників та їх латералізація у тварин експериментальних груп	73
3.2.3	Узагальнення й інтерпретація результатів ЕНМГ-дослідження..	74
	Висновки до розділу 3	75
	Розділ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРОЗВАРНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ ТРАВМОВАНОГО СІДНИЧОГО НЕРВА ЩУРА ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	77
4.1	Ефективність зварного з'єднання кукс перетнутого сідничого нерва за результатами оглядового світлооптичного дослідження	77
4.1.1	Структурні особливості сідничого нерва щура на тлі його повного перетину	77
4.1.2	Структурні особливості сідничого нерва щура на тлі його повного перетину й зварного з'єднання	82
4.1.3	Структурні особливості сідничого нерва щура на тлі його повного перетину й нейрорафії	87
4.1.4	Загальні патоморфологічні риси регенераційного процесу на тлі нейрорафії та зварного з'єднання	93
4.2	Морфометричний аналіз регенераційного процесу у експериментальних групах	94
	Висновки до розділу 4.	97
	ПІДСУМКИ	98
	ВИСНОВКИ	104
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	106

Перелік умовних скорочень

SFI — функціональний індекс сідничого нерва (sciatic functional index)

ITS — проміжна ширина стопи (intermediate toe spread)

PL — довжина відбитку стопи (print length)

TS — ширина стопи (toe spread)

ЕНМГ — електронейроміографія

EBVS — біполярне електротермічне склеювання судини (energy-based vessel sealing)

ВСТУП

Актуальність теми. Механічна травма периферичних нервів складає 1–3 % загального травматизму мирного часу, є однією з провідних причин інвалідизації людей працездатного віку [1-9], що обумовлено тривалим, часто незворотнім неврологічним дефіцитом, обумовлює значні прямі та супутні фінансові витрати [10-12]. У США річна кількість травм периферичних нервів складає близько 200 тис. випадків [13, 14], для розвинених країн загалом — 18 випадків на 100 тис населення [15], у країнах, що розвиваються — більше [15]. Більшість пацієнтів — молодого та середнього віку, у США — ~38 років [16], переважно чоловіки [17, 18]. Найбільш частими є ураження дистальних нервів верхніх кінцівок, зокрема променевої гілки вказівного пальця і ліктьової гілки мізинця [18], лише ~11 % усіх випадків припадає на нерви нижньої кінцівки [9, 19]. В Україні показник річної захворюваності для травми периферичного нерва складає не менше 3 тис. випадків, середній вік пацієнтів — 18–44 років, причому у 60–75 % постраждалих встановлюють інвалідність [20]. Частота ураження нервів у військовий час зростає до 12 % всіх травм отриманих на полі бою [21, 22].

Середня тривалість лікування цього виду травми та подальшої реабілітації складає близько 210 днів [23]. Не дивлячись на суттєві досягнення у хірургічному лікуванні травми периферичних нервів [14, 18, 24-28], питання оптимізації існуючих та розробки нових засобів відновлення цілісності нервових стовбурів залишається актуальним. Багато факторів, таких як, травматична хвороба, гнійно-септичні ускладнення, недиференційований підхід до тактики лікування є причиною незадовільних результатів лікування ушкоджень периферичних нервів в умовах бойових дій [29]. Результативність суттєво зменшується через приєднання стійкого больового синдрому на фоні так званого перивазоневрального склерозу, перманентного дефіциту рухової, чутливої та вегетативних функцій, що обумовлює розвиток контрактур й дистрофічних змін кінцівок [6, 30-34]. Задовільне відновлення сенсорної функції після травми нерва спостерігають лише у 42 %, повне відновлення — у 25 % випадків [35]. Загалом

у 15 % випадків результат лікування травми нерва незадовільний [36-38]. До повної зайнятості через рік після отримання травми повертається близько 70 % пацієнтів.

Основним технічним засобом відновлення просторової цілісності периферичного нерва залишається нейрорафія [14] і, у випадку значного травматичного дефекту — нейропластика [39] чи невротизація [40]. Недоліками засобу є часова й фінансова затратність, високі мануальні кваліфікаційні вимоги щодо персоналу, негативний вплив шовного матеріалу на перебіг регенераційного процесу — додаткове травмування нерва під час нейрорафії, локальна хронічна запальна реакція, стимуляція сполучнотканинного рубцювання, вторинна неспроможність шовного з'єднання й формування аберантних спраутингових розростань аксонів, котрі складають вміст патологічної невроми [24, 25, 41].

Сучасні дані щодо механізмів регенераційного процесу свідчать, що результат відновлення втрачених функцій залежить не лише від просторової цілісності нервового стовбура, а й від пластичності мереж мозку, локальної продукції факторів росту, активності регенераційного процесу ушкодженого нейрона, локального запального процесу тощо [42]. Персистенція ксеногенного шовного матеріалу і неповна просторова ізоляція зони травми на тлі традиційної нейрорафії є додатковими тригерами локальних запальних реакцій [24, 25, 41], що мотивує розробку засобів безшовного герметичного з'єднання — клейового, лазерного, фотохімічного [24, 25, 41, 43-50], нанокompозитного [51] чи найменш вивченого — електрозварного [52]. Незважаючи на суттєві переваги, загальним недоліком усіх заявлених методів є низька стійкість з'єднання: неспроможність клейового з'єднання в умовах експерименту спостерігають у 13 % [53], за іншими даними — 80 % [54] випадків.

За даними аналізу [55] основних світових наукометричних баз даних (Web of Science, Scopus та PubMed) протягом 2000-2018 рр. виявлено 49 статей за темою відновлення структури нервового стовбура кінець в кінець в експерименті. Серед них 22 статті були присвячені безшовним методам

з'єднання: 12 — склеювання різного типу клеями, 8 — лазерне з'єднання, та у 2 — механічне з'єднання титановими кліпсами VCS®.

Сучасні електрохірургічні інструменти успішно конкурують з традиційними засобами розтину та з'єднання біологічних тканин [56]. Електрозварна технологія у хірургії черевної порожнини та судин стала рутинною [57, 58], надійність такого виду з'єднання не викликає сумнівів [59]. Однак ефективність цього методу у випадку відновлення просторової цілісності нервових стовбурів досліджувалася спорадично [60]. Сукупність перелічених обставин мотивувала системне експериментальне дослідження надійності й ефективності епіневрального електрозварного з'єднання кукс периферичного нерва у порівнянні з класичною епіневральною нейрорафією [61].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано у базовій установі кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (НМУ) — ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (ДУ «ІНХ НАМН»), у контексті науково-дослідних робіт «Вивчення ефективності з'єднання ушкодженого периферичного нерва шляхом електрозварювання в експерименті» (ДУ «ІНХ НАМН», 2012–2013 рр.; № держ. реєстр.: 0111U0003456), «Дослідити ефективність інноваційних методів відновлення функції спинного мозку та периферичних нервів з використанням тканинної нейроінженерії та електрохірургічних технологій в експерименті» (ДУ «ІНХ НАМН», 2017-2019 рр., № держ. реєстр.: 0117U004270), «Прогнозування віддалених результатів лікування травми периферичних нервів з використанням сучасних мікрохірургічних та електротехнічних засобів» (НМУ; 2018–2020 рр.; № держ. реєстр.: 0118U000154).

Мета дослідження: покращення результатів лікування травми периферичного нерва шляхом застосування технології епіневрального електрозварного з'єднання.

Завдання дослідження.

1. З'ясувати оптимальний фізико-електротехнічний режим й оптимізувати біполярний робочий інструмент для виконання зварного з'єднання епіневрію, запропонувати хірургічний спосіб тимчасового обмеження лінійного натягу сідничого нерва дорослого щура після його перетину й зварного з'єднання.
2. Порівняти динаміку і результат відновлення сідничого нерва щура на тлі зварного епіневрального з'єднання та епіневральної нейрорафії за допомогою функціонального індексу сідничого нерва.
3. Порівняти динаміку і результат відновлення сідничого нерва щура на тлі зварного епіневрального з'єднання та епіневральної нейрорафії за допомогою електронейроміографічного дослідження.
4. Порівняти динаміку і результат відновлення сідничого нерва щура на тлі зварного епіневрального з'єднання та епіневральної нейрорафії за допомогою оглядового патоморфологічного та морфометричного дослідження.
5. На підставі комплексного аналізу оцінити ефективність методу епіневрального зварного з'єднання у порівнянні з епіневральною нейрорафією як способу відновлення цілісності нерва після його повного перетину.

Об'єкт дослідження: травма периферичного нерва.

Предмет дослідження: функціонально-анатомічні, електронейроміографічні, патогістологічні й морфометричні кореляти відновлення сідничого нерва щура на тлі його перетину, зварного епіневрального з'єднання і епіневральної нейрорафії.

Методи дослідження: *експериментальний* — моделювання механічної травми сідничого нерва щура, його зварного чи шовного з'єднання; *експериментально-електротехнічний* — вибір оптимального електричного режиму виконання зварного з'єднання епіневрію; *функціонально-анатомічний* — дослідження динаміки і результату відновлення функції сідничого нерва щура за допомогою функціонального індексу сідничого нерва; *клініко-електрофізіологічний* — електронейроміографічне дослідження функції нервово-м'язового апарату травмованої паретичної кінцівки щура;

морфологічний — оглядове патогістологічне та морфометричне дослідження травмованого нерва щура; *методи статистичного аналізу* — опрацювання первинних цифрових даних, з'ясування значущих відмінностей між часовими чи груповими значеннями досліджуваних показників.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертації на підставі проведеного комплексного експериментального дослідження представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми нейрохірургії — удосконалення відновного лікування травми периферичного нерва.

1. Розроблено та апробовано новий спосіб відновлення анатомічної цілісності нерва після його перетину — багатоточкове епіневральне зварне з'єднання.
2. Оптимізовано робочий біполярний інструмент для виконання зварного епіневрального з'єднання, запропоновано хірургічний спосіб тимчасового обмеження лінійного натягу травмованого сідничого нерва, оптимізовано метод отримання первинного матеріалу для розрахунку функціонального індексу сідничого нерва.
3. Вперше за результатами функціонально-анатомічного дослідження доведено надійність і ефективність зварного з'єднання епіневрію кукс перетнутого нерва, окреслено значущий регенераційний приріст функціонального індексу сідничого нерва у межах перших 3-х міс регенераційного процесу.
4. Вперше виявлено результуючу перевагу амплітуди М-відповіді паретичного литкового м'яза у випадку зварного з'єднання сідничого нерва у порівнянні з виконанням нейрорафії.
5. Вперше вивчено відмінності динаміки і морфометричних корелятив регенерації нерва на тлі зварного з'єднання у порівнянні з епіневральною нейрорафією.

6. З урахуванням отриманих даних, а також зважаючи на показник тривалості хірургічного виконання, обґрунтовано переваги епіневрального зварного з'єднання як методу відновлення цілісності перетнутого нерва.

7. Отримані дані обґрунтовують доцільність клінічної апробації запропонованого методу лікування травми периферичного нерва (відновлення цілісності перетнутого нерва).

Практичне значення одержаних результатів. Оптимізований й адаптований протокол виконання тесту ходьби по біговій доріжці, а також запропонований засіб тимчасового обмеження лінійного натягу травмованого нерва після відновлення його цілісності суттєво покращують методологічну базу для експериментальної апробації нових методів безшовного з'єднання травмованого нерва. За умови підтвердження ефективності та безпечності методу оболонкового зварного з'єднання кукс нерва можливе його клінічно застосування, що покращить результати відновного лікування.

Запропоновано спосіб відновлення просторової цілісності травмованого периферичного нерва (патент України на корисну модель №101497), а також пристрій для проведення тесту "ходьби по доріжці" (патент України на корисну модель №118157). Результати дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність лабораторії експериментальної нейрохірургії ДУ «ІНХ НАМН». Основні теоретичні результати дослідження включено до матеріалів робочих програм кафедри нейрохірургії НМУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням автора. Спільно з науковим керівником роботи акад. НАМН, чл.-кор. НАН України, д.мед.н. проф. Цимбалюком В.І. визначено мету, завдання роботи, проаналізовано результати дослідження. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу стосовно теми дослідження, її патентоспроможність, запропоновано спосіб відновлення цілісності нерва за допомогою електрозварного з'єднання, сумісно з фахівцями Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України Васильченком В.А. та Сидоренком Д.Ф. оптимізовано електротехнічний режим зварного з'єднання

епіневрію. Разом з к.мед.н. Петрівим Т.І. модифіковано пристрій для визначення функціонального індексу сідничого нерва. Автором самостійно здійснено оперативні втручання в усіх експериментальних групах, проведено функціонально-анатомічні дослідження. Сумісно з к.мед.н. Татарчуком М.М. виконано електронеуроміографічні дослідження, разом з д.мед.н. Корсак А.В. вилучено матеріал та виконано патоморфологічні й морфометричні дослідження. Сумісно з Драгунцовою Н.Г. опрацьовано цифровий матеріал, разом з д.мед.н. доц. Медведєвим В.В. проаналізовано та узагальнено результати, сформульовано висновки, обґрунтовано теоретичне та практичне значення дослідження. Усі розділи дисертації написано та оформлено автором особисто. Автор висловлює вдячність колегам за підтримку та допомогу в проведенні досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлено на Науково-практичній конференції «Сварка и термическая обработка живых тканей. Теория. Практика. Перспективы»; Київ: Інститут електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України 2013, 2014, 2015 рр.; Neurology and rehabilitation international symposium., Kyiv, Ukraine. 19-21 May; Науково-практичній конференції «Нові тенденції в нейрохірургії» з лекційним курсом ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в рамках 24-ї міжнародної виставки «Охорона здоров'я»; Науково-практичній конференції VI з'їзду нейрохірургів України; 2017 черв 14–16; Харків, Україна; Науково-практичній конференції “Інновації у нейрохірургії” в рамках IV Міжнародного медичного конгресу “Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України”; Науково-практичній конференції «International Medical Students' Conference (IMSC) 2017».

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць: 6 статей у провідних фахових виданнях, що входять до переліку фахових видань, затвердженого МОН України й до міжнародних наукометричних баз, 6 тез доповідей у на конгресах, з'їздах, конференціях, 3 патенти на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 135 сторінках машинопису та містить анотацію, зміст, перелік умовних скорочень, вступ, 4 розділи, підсумки, висновки та список використаних джерел. Роботу проілюстровано 40-ма рисунками та 6-ма таблицями. Список використаних джерел включає 298 найменувань, з них 23 — кирилицею та 275 — латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Травма нерва як медико-соціальна проблема, методи її хірургічного лікування

Механічне ушкодження периферичного нерва складає $\sim 1-3^1$ % від загального числа травм мирного часу, характеризується комплексом тривалих сенсомоторних, трофічних та больових розладів [8, 11, 62-68], котрі обумовлюють значні прямі й супутні фінансові витрати [8-10, 12, 62-68], розмір яких суттєво зростає [11]. У США річна захворюваність для травми периферичних нервів, розрахована на основі епідеміологічного тренду 90-х років минулого сторіччя [13], складає 200 тис випадків [14], для розвинених країн загалом — 18 випадків на 100 тис населення [15], у країнах, що розвиваються є більшою [15]. На ураження нервів верхньої кінцівки припадає 81–90 % усіх випадків [11]; цей вид травми демонструє вікову (середній вік для США — 38.1 ± 0.05 років) [11] і статеву ($\sim 3:1$ на користь чоловіків) [11, 69] специфіку розподілу, на теренах США — тенденцію до зменшення [11]. Найбільш частими є ураження дистальних нервів верхніх кінцівок, зокрема променевий нерв вказівного пальця і дрібний ліктьовий нерв мізинця [18, 69]. Лише ~ 11 % усіх випадків травми периферичної нервової системи припадає на нерви нижньої кінцівки [9, 20]. Травма периферичних нервів кінцівок за втратою працездатності займає одне з перших місць та призводить до стійкої інвалідизації у 28-75% випадків [70].

В Україні кожного року травму периферичних нервів виявляють щонайменше у 2,5–3 тис. випадків, середній вік пацієнтів складає 18–44 роки,

¹ ~ 5 % — з урахуванням специфічних випадків травми сплетінь і корінців спинного мозку [8].

причому у 60–75 % постраждалих встановлюють інвалідність [20]. Частота ураження нервів у військовий час зростає до 12 % від випадків травми, отриманої на полі бою [22].

Не дивлячись на очевидні досягнення [14, 18, 24-28, 71, 72], удосконалення методів лікування травми нерва залишається актуальною біомедичною проблемою. Базовим технічним засобом відновлення просторової цілісності травмованого нерва залишається нейрорафія [14, 39, 40] — зшивання кінців нерва "торець-у-торець" за епі- чи періневрій біосумісним моноволоконном. Недоліками засобу є часова й фінансова затратність, високі мануальні кваліфікаційні вимоги щодо персоналу, негативний вплив шовного матеріалу на перебіг регенераційного процесу — додаткове травмування нерва під час нейрорафії й локальної хронічної запальної реакції, стимуляція сполучнотканинного рубцювання, вторинна неспроможність шовного з'єднання, неповна герметизація зони травми й формування аберантних спраутингових розростань аксонів, котрі складають вміст патологічної невроми [24, 25, 41]. Іншою причиною незадовільного відновлення периферичного нерва є діастаз при коаптації кінців нерва шляхом нейрорафії, котрий виникає при його надмірному натягуванні. Не повністю усунутий діастаз між кінцями нервів сприяє розвитку фіброзу, що перешкоджає проростанню аксонів [70]. При діастазі між кінцями нерва більше 5 мм, навіть за умови його усунення шляхом зближення під час зшивання, процеси регенерації суттєво погіршуються [73].

Перелічені недоліки мотивують розробку засобів безшовного герметичного з'єднання — клейового, лазерного, фотохімічного [24, 25, 41, 43-50], нанокompозитного [51] чи найменш вивченого — електрозварного [52, 61].

1.2. Засоби безшовного з'єднання кінців перетнутого нерва

Із розробкою фібринового клею в 70-х роках минулого сторіччя з кожним роком зростає інтерес науковців для використання його у хірургії периферичних нервів [74, 75]. Фібриновий клей нагадує собою кінцевий етап утворення кров'яного згортку, що може використовуватися як оболонка для з'єднання двох кінців нерва [76]. Вважається, що така технологія може використовуватися і як зовнішній каркасний шар так і внутрішній матрикс для регенеруючих волокон з утворенням бар'єру для росту рубцевої тканини [76, 77]. Недоліками методу є недостатня спроможність з'єднання кінців нерва за допомогою клею [78]. За різними даними розходження таких «швів» відбувається від 80% [54] до 13 % [53] випадків на моделі тварин. По-друге, через те, що нерв має високу м'якість та еластичність, виникають технічні складнощі підтримування правильного положення його кінців під час склеювання [79]. Недаття спроможність з'єднань сформованих шляхом застосування хірургічного клею та підтримка анатомічної орієнтації вимагають застосування додаткових епіневральних швів, що знижує його переваги, як самостійного методу над класичною нейрорафією [80]. Також не виключається потенційна загроза вірусних та пріонних інфекцій, враховуючи, що виготовлення клею відбувається із крові великої рогатої худоби [81].

Незначні переваги у використанні було отримано під час застосування ціаноакрилового клею, а саме, виключення ризиків інфекційних ускладнень та більша стійкість до натягу [82, 83]. Декілька досліджень на тваринах не виявили суттєвих відмінностей регенерації та функціональних результатів між зшиванням епіневрію та склеюванням ціаноакриловим клеєм [82, 84, 85]. Ускладнення при даному методі пов'язані із розвитком компресії на нервовий стовбур та суттєвою обмеженістю гнучкості [85-87]. Для ціаноакрилового клею характерна побічна дія через його біонесумісність, що призводить до токсичної дії та фіброзу [86, 88, 89]. При застосуванні клею у формі мікрокрапель також

несе загрозу опосередкованої компресії через розвиток у подальшому рості тварини та потовщенні нервів [86]. Даний ефект застосовується у моделі тварини хронічного компресійного синдрому периферичного нерва [86].

Поліетиленгліколь, як біосумісний, нетоксичний гідрогель, може бути застосований з ціллю з'єднання кінців нерва [90, 91]. Виявлено позитивну здатність підсилювати регенерацію за рахунок біоактивних лігандів, що утворюються після склеювання та полімеризації матеріалу [92]. Також в порівнянні із фібриновим клеєм, поліетиленгліколь зменшує утворення рубцевої тканини довкола аплікації, однак, міцність такого шва має неспроможна до натягу [93]. Однак, біодеградація перебігає повільно, до 20 міс після імплантації [94]. За даними Barton M.J. et al. найбільшу міцність до механічного натягу має ціаноакрилове з'єднання — 82 кПа, фотохімічне з'єднання — 37 кПа, лазерне зварювання з альбуміном — 21 кПа, фібринове склеювання — 9,9 кПа, лазерне зварювання — 8 кПа [24]. Але, якщо зважати на токсичність ціаноакрилового клею, втрату гнучкості та компресійну дію при висиханні, то доцільність застосування даного методу сумнівна.

Подібні складнощі та недоліки виникають при застосуванні лазерного зварювання епіневрію перетнутого нерва [95-98]. Вперше розроблений Theodore Maiman в 1960 році хірургічний лазер, що базувався на концепції індукованого випромінювання Einstein's та запропонованого оптичного лазера Towne and Schawlow's [99]. В 1963 році увійшов в практичне застосування CO₂-лазер для хірургічних маніпуляцій [100]. Карбон-діоксидний лазер випромінює хвилі довжиною 10 мкм, котрі поглинаються водою тканин, перетворюючись на теплову енергію. Можливість з'єднання тканин за допомогою лазера обумовлена фокальним нагріванням, коагуляції та денатурації структури протеїнів, що призводить до їх просторової перебудови та склеювання кінців нерва [38, 101, 102]. З цією ціллю задовільні результати було отримано при використанні карбон-діоксидного лазера (CO₂-лазеру) [103]. У відповідності до концентрації рідини в периферичній нервовій системі, енергія CO₂-лазеру абсорбується в першу чергу епіневрієм із незначним розповсюдженням та проникненням в

тканину [104]. З'єднання за допомогою CO₂-лазера в експерименті показало переваги у порівнянні із класичною нейрорафією, такі як, зменшення локальної травми, формування невроми, рубцеві зміни, відсутність реакцій на чужорідне тіло, патологічний аксональний спраутинг при відсутності інвазивності та зменшення часу операції [43, 101, 105]. Також встановлено чітку залежність між ступенем ураження периферичного нерва та збільшенням потужності енергії [98]. Суттєвою перевагою є швидкість формування анастомозу, особливо в умовах вузького операційного поля [106]. Підсумовуючи, основними недоліками шва сформованого лазерним зварюванням є низька міцність при натягу та локальне термічне ушкодження [107]. Ризик формування діастазу тривалістю до декількох днів у післяопераційному періоді вимагає накладення декількох підтримуючих швів. Враховуючи вищевказані аргументи, складно в повній мірі визначити ефективність даного методу з ціллю його практичного застосування.

З ціллю збільшення сили натягу анастомозу сформованого лазерним зварюванням було удосконалено методику додаванням білкового припою [108]. Окрім того, нанесення білкового припою захищає підлеглу тканину від термічного ушкодження та може заміщувати невеликих розмірів діастазу між кінцями нервів [109]. В якості припою може використовуватися альбумін, фібриноген, колаген [110]. Частіш за все використовується альбумін, котрий, змінюючи свою структуру, стерично зв'язується із епіневрієм [93]. Однак, використання альбумінового припою у щурів призводило до розвитку запального процесу в епіневрії [111]. Також варто відмітити, що використання тваринних білків завжди зберігає ризик передачі інфекційних захворювань. Після лазерного випромінювання альбумін набуває крихкої структури та знижує гнучкість нерва, що теж є негативними сторонами методу [109]. Незначно покращились результати із додаванням генипіну, що знижує крихкість, підвищує гнучкість та міцність шва [112]. Однак, збільшилася можливість до нагрівання, що залишає багато нерозв'язаних проблем пов'язаних із застосуванням в практичній медицині даного методу [113]. Функціональне відновлення нерва залежить від ступеню його нагрівання. Дослідження у вирішенні даної проблеми

запропонували застосування лазера на світлоабсорбуючого хромофору. Одним таким є індоціанін зелений, однак, не дивлячись на хороші результати міцності такого з'єднання, призводило до підвищення локальної температури до більше ніж 56 °C та наступної демієлінізації волокон [93, 114, 115]. Більш перспективним є застосування барвника рожевого бенгальського, котрий має здатність до утворення герметичного з'єднання під дією зеленого спектру променів довжиною хвилі 532 nm [116]. У дослідженнях на моделі травми периферичного нерва у щурів підвищення температури не перевищувало 38 °C [24]. Не повністю з'ясовані механізми даного методу, однак, у майбутньому може мати перспективи.

Одним із засобів, що має перспективи у клінічному застосуванні, є електричне зварювання епіневрію, що ґрунтується на коагуляції білкових структур під дією змінного електричного струму високої частоти за умови механічного стиснення [52]. Важливою особливістю такого виду з'єднання є слабка сполучнотканинна реакція у зоні виконання — передумова результативної регенерації аксонів [117].

1.3. Історія розвитку та сучасний стан електрохірургічної технології у медицині

Успішне застосування електричної коагуляції, після тривалого часу розробок та удосконалень слід вважати 1928 рік. Нейрохірург Harvey Cushing та біофізик William T. Bovie, працюючи разом в онкологічній клініці Бостона, застосували електрохірургічний коагулятор власної модифікації під час операції з приводу мієломи голови у 64-річного чоловіка, який вважався неоперабельним [118]. Прилад працював на основі іскрового генератора, забезпечував розсічення біологічних тканин та гемостаз. Після успішної апробації почалося активне застосування монополярного коагулятора Bovie в інших хірургічних

спеціальностях. Вага джерела струму для таких коагуляторів сягала 200 кг, потужність — 4000 Вт, робоча напруга — 380 В [119].

Сучасним електрохірургічним технологіям передував період електрокаутеризації, при якому відбувається припікання електродом (з Гр. *καυτήρ* — припікання або розпечене залізо, *καίειν* — пекти) [120]. Припікання тканин як хірургічний засіб відоме з давніх часів. За часів стародавнього Єгипту (3000 р. до н.е.) описували використання припікання для лікування виразок та пухлин. Hippocrates (469–370 pp. до н.е.) успішно використовував каутеризацію для деструкції пухлин. Abulcasis (936–1013 pp. н.е.) описував використання каутеризації для зупинки кровотечі [121, 122]. Benjamin Franklin і John Wesley середині 18 сторіччя вперше застосували з лікувальною метою варіант каутеризації з енергією постійного струму [123]. Випадкове відкриття у 1786 році Galvani's, що отримало назву гальванізації, дало початок розвитку електрофізіології. Даний період в розвитку електрохірургії отримав назву «гальванізаційного» [122]. В 1875 році Bottini розробив техніку гальванокаутеризації. Нагрівання постійним струмом — електрокаутеризація застосовувалося для виконання простатектомії [122]. Ім'я фізика Vesqueral пов'язане з вперше застосованим електроножем. В 1881 році вченими d'Arsonval та Tesla, котрі досліджували вплив змінного струму на організм, було розроблено хірургічний прилад для коагуляції [124]. Н. Thomson увійшов в історію розробником першого високочастотного електрогенератора. В 1907 Rivère, студент D'Arsonval, успішно застосував апарат свого вчителя під час операції з приводу меланоми шкіри.

Наступний крок у розвитку електрохірургії відбувся у 1937 році, коли James Greenwood вперше запропонував біполярну коагуляцію, доповнивши іскровий генератор Боуві двополюсним двоходовим перемикачем для роз'єднання монополярного та заземлювального електродів з приєднанням біполярного пінцета [100]. Також було знижено потужність, так як, імпеданс складав лише 1/20 в порівнянні з таким при монополярній коагуляції. Не дивлячись на відсутність адекватної ізоляції латеральне поширення струму при такій системі

складає не більше 5%, що дає привід вважати дану модифікацію цілком безпечною та ефективною [125].

Під керівництвом нейрохірург Leonard Malis в 1966 році відбулося розробка високочастотного генератора СМС-I фірма Valleylab, що згодом став прототипом для електрокоагуляторів Codman. Було більш детально відпрацьовано властивості вихідного імпульсу, а саме, їх частота систематизована в робочий цикл та його стійка аритмічність для уникнення ефекту молекулярного резонансу. З появою твердотільної електроніки у 80-х роках було удосконалено електрохірургічні прилади мікропроцесорами, котрі дали змогу більш точно контролювати частоту, форму сигналу та імпеданс. Це призвело до більш широкого застосування електрохірургічних приладів.

Однією Застосування діатермової коагуляції електролігуванням судин в діаметрі не більше 3 мм, що потребувало подальшого вдосконалення електрохірургічних генераторів та інструментів [126]. З найбільш значущих серед хірургічного гемостазу була еволюція енергетичних пристроїв, зокрема Harmonic Scalpel® (Ethicon Endosurgery, OH, USA) та біполярне електротермічне склеювання судини (energy-based vessel sealing — EBVS; LigaSure™ (Covidien, Dublin, Ireland) [127]. Функціонування Harmonic Scalpel відбувається на основі високочастотної ультразвукової механічної енергії, що створює можливість працювати ефективно в режимах для різання та коагуляції судин до 5 мм в діаметрі [128, 129].

Технологію EBVS розроблено та апробований в лабораторних умовах ще в 1977 році, однак, застосований в клінічних умовах у 80-х роках в лапароскопічній хірургії [130]. Один із найбільших виробників медичного обладнання - компанія Covidien (Dublin, Ireland) свій перший патент зареєстрували в 1995 році [131], що дало початок широкому застосуванню в хірургії. Останній мета-аналіз показав що застосування (EBVS) достовірно ефективно скорочує час операції, крововтрату та вартість операції [132, 133].

На даний час значна кількість компаній пропонують EBVS системи: PlasmaKinetics™ Sealer (Gyrus Medical, MN, USA), BiClamp® (ERBE, Tübingen,

Germany), EnSeal™ Vessel Fusion System (Ethicon), Nightknife© (BOWA-electronic GmbH & Co. KG, Gomaringen, Germany), marSeal (KLS Martin, Tuttlingen, Germany), Thunderbeat™ (Olympus, Tokyo, Japan), ThermoStapler™ (EMED, Poland) [134-141].

В країнах СНГ більш прийнятною є назва електролігування судин або високочастотне електрозварювання. В Україні технологія високочастотного електрозварювання м'яких тканин розробляється з 1996 р. колективом вчених Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України під керівництвом академіка Б.Є. Патона в співдружності з лікарськими колективами України. На сьогоднішній день Інститут електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України виготовляє апарати ЕК-300 «Патонмед®». Універсальний прилад електрохірургічних технологій пройшов клінічні випробовування, державну реєстрацію та успішно використовується в хірургічній практиці більш ніж 20 медичних установ України.

1.4. Фізико-хімічні основи електрохірургічної технології та основні принципи її застосування у сучасній хірургії

У практичній хірургії важливим є чітке розуміння здатності високочастотного змінного струму підвищувати внутрішньоклітинну та тканинну температуру, що в кінцевому результаті призводить до злиття тканин або до інших очікуваних результатів. Перетворення електромагнітної енергії в механічну, яка в свою чергу змінюється на теплову в результаті сил тертя [142]. Кількість теплової енергії залежить від чотирьох основних факторів: параметрів струму, площі, через яку він проходить, імпеданс тканин та кількість витраченого часу дії струму. Також тканини нагріваються в результаті їх здатності проводити крізь себе теплову енергію та нагрівати тканини поруч. Нажаль, коагуляційні інструменти можуть призводити до термічного

ушкодження з латеральним розповсюдження, що може бути непередбачуваним при відсутності досвіду та теоретичних знань з латеральним розповсюдження [134, 143].

Цитоплазма клітин містить електрично заряджені частинки або іони у формі атомів та молекул. Дія постійного струму призводить до гальванізації, тобто орієнтування аніонів до позитивного електроду, а катіонів до негативного. При застосуванні змінного струму відбувається постійна зміна полярності, що призводить до безперервного коливання іонів синхронно з вихідною частотою генератора. При відносно низькій частоті (20–30 кГц), струм буде ініціювати деполяризацію м'язів та нервів, потенціалів дії та, як результат — м'язові фасцикуляції, біль. Такі ефекти застосовуються у фізіотерапевтичній медицині — фарадичні струми. Даний вплив реалізовується за рахунок натрієвих та кальцієвих іонних каналів що спрацьовують під час електричної стимуляції. Однак, під час використання змінного струму з частотою від 100 кГц, натрієві та кальцієві іонні канали не відкриваються та деполяризацій не відбувається. Замість цього, швидкі осциляції катіонів та аніонів в цитоплазмі призводять перетворення електромагнітної енергії в механічну. Одразу після виникнення механічної енергії відбувається її перетворення в теплову в результаті тертя.

При підвищенні температури тканини до 40° С виникає запалення та набрякання, при 50° С — ензимна активність зупиняється, що призводить до загибелі клітин протягом 6 хвилин [144]. При з'єднанні стінок судин при використанні при застосуванні технології EBVS температура температура нагрівання має складати 60–70 °С [126]. Біполярний пінцет стискаючи судину, відповідно денатурований колаген та еластин призводить до їх склеювання. При підвищенні температури до 90 °С відбувається її висихання, згорання та плавлення рубця склеювання [145-147]. Підвищення внутрішньоклітинної температури до 100 ° С та вище призводить до закипання рідкої частини, розширення клітин та випаровування разом з іонами та органічними речовинами. В подальшому при досягненні рівня 200 ° С відбувається процес руйнації

органічних молекул, тобто карбонізація, який супроводжується їх почорнінням, зменшенням вмісту водню й кисню та збільшенням вуглецю.

Враховуючи пряму кореляцію між температурою тканин та їх патогістологічними змінами, сучасні прилади обладнані системою автоматичного регулювання струму в залежності від імпедансу, як наприклад, електротермальна біполярна система склеювання судин [148]. Рух струму може мати різний тип провідності в залежності від гістохімічних властивостей тканин, тобто від електрохірургічного опору. Гідратована тканина, що містить в своєму складі велику кількість іонів має низький імпеданс, та дегідратована тканина відповідно навпаки (напр.. рубцева, жирова тканини) [122]. При наявності струму в провіднику виконується робота на подолання сил електричного опору. При активному опорі проходження струму супроводжується виділенням тепла. Так при застосуванні технології ультразвукового гармонічного скальпеля (Harmonic scalpel), біполярного електротермічного склеювання судини (EBVS), біполярної електрокоагуляції при потужності 5, 3 та 25 Вт відповідно протягом 15 секунд пік підвищення температури в тканині досягав 56.7°C, 42.5°C, 83°C [149]. При застосуванні систем Harmonic scalpel EBVS з ціллю диссекції тканин, наприклад, при перетині грудинно-ключично-соскоподібного м'язу поруч з великим вушним нервом безпечною відстанню вважається 3 мм [150, 151]. Також важливим, як з'ясувалося, безпечною відстанню є 3 мм при умові розсічення тканин сучасними електрохірургічними приладами не довше 20 с [152-154]. Однак, варто зазначити, що латеральне поширення при застосуванні Harmonic ACER® + Shears («Ethicon», Somerville, New Jersey) складає менше 1мм [155]. Електролігування судин дозволяє утворювати з'єднання, що може забезпечити ефективність при підвищенні систолічного тиску втричі [156]. Діапазон застосування технології поширюється також на шкіру, сухожилки, периферичні нерви, що є актуальним у випадку травм кінцівок [155].

Проведено порівняльну характеристику в експерименті на йоркширських свинях застосування електрозварного з'єднання таких приладів як: Caiman 5 (C5; Aesculap, Inc., Center Valley, PA), Harmonic Scalpel Ace Plus (HA; Ethicon

Endosurgery, Cincinnati, OH), Harmonic Ace +7 (HA7; Ethicon Endosurgery), LigaSure (LS; Covidien, Mansfield, MA), and Enseal G2 (ES; Ethicon Endosurgery) [59]. Електролігування артерій середнього діаметру (5,1–7 мм) створювало з'єднання міцність якого досягала в межах від 571 до 1740 мм.рт.ст розривного тиску, та артерій великого діаметру (7,1-9мм) максимально 1676 мм.рт.ст (Caiman 5 (C5; Aescular, Inc., Center Valley, PA)). Значні показники також були отримані при електролігуванні також і вен. Так, при середніх розмірах (5,1–7 мм) вен розривний тиск досягав найбільшого максимуму 730 мм.рт.ст у випадку застосування Caiman 5 (C5; Aescular, Inc., Center Valley, PA). За даними патогістологічних змін також було визначено відстань латерального поширення термальної дії. В середньому показники складали 3.2, 3.2, 2.9, 3.8, та 4.2мм для Caiman 5, Harmonic Scalpel Ace Plus, Harmonic Ace +7, LigaSure, Enseal G2 відповідно.

Для отримання необхідного ефекту необхідно враховувати параметри струму, властивості тканин, алгоритм роботи приладу, конфігурацію інструментів, тривалість та перерви між циклами. В дослідженні електролігування судин більше 12 мм [157] було продемонстровано, що при роботі одним інструментом, але змінюючи тиск 35, 45, 55 Н та час роботи від 0 до 20 с зварні шви мали різну спроможність. Найвищу міцність — 124 мм.рт.ст. було досягнуто при тиску в 55 Н протягом 5с.

На відміну від імпеданс контрольованих електрохірургічних приладів існують також засоби з контрольованою локальною температурою. Швидкі в декілька циклів нагрівання з складними алгоритмами дозволяють уникнути ушкодження тканини. Основною перевагою даної технології ConMed ALTRUSTM (ConMed, Centennial, Colorado) є робота в операційному полі з оточуючою рідиною [155].

Найбільше повідомлень, що пояснюють процес злиття стосується саме колагену 1А типу його термомеханічної денатурації та наступної ренатурації, а також, утворення дипольних між пептидами та перехресних зв'язків екстрацелюлярного матриксу [158-160]. Відомо, що епіневрій нерва щура

складається з фібробластів, колагенових та еластичних волокон високого ступеню зрілості, жирової клітини та судинами [161]. Морфологічна структура нерва дозволяє проводити його зварне з'єднання. Однак, співвідношення розмірів нерва з хірургічними інструментами та невірно підібрані параметри струму, що визначають ступінь його латерального поширення можуть призводити до неконтрольованих змін. Розміри сідничого нерва в середній третині стегна у щурів складають 1,2–1,7 мм, площа поперекового пересічення $1,8 \pm 0,3 \text{ мм}^2$. Товщина епіневрію 48–62 мкм [161].

Імпульсна хвиля з частково затухаючою послідовністю імпульсів, навіть при високій частоті, може стати причиною нервової та м'язової стимуляції. Причиною може бути ємнісне нарощування мембранного потенціалу вторинно до ректифікації тканин контактних точок. Стимуляція може бути мінімізована за допомогою контролю хвиль окремих імпульсів та частково контролюючи вихідні серії конденсатора.

Особливості хвилі змінного струму, що відображаються осцилографом мають одне з найважливіших значень для впливу на тканини. Типовий вигляд під час використання режиму різання осцилографічна крива має синусоїдальну безперервну форму, відносно низької частоти. Коагуляція відображається перервною кривою що зменшується та має відносно високу частоту. У електрохірургічних приладах застосовується змінний струм, тобто трансформують низькочастотний струм 50–60 Гц лінії електропередачі до високочастотного 300–500 кГц.

Сучасні прилади використовують змішані режими, тобто одночасно безперервний низькочастотний струм режиму різання разом з високочастотним модульованим режимом коагуляції. При цьому виділяють поняття робочого циклу, тобто час подачі сигналу з наступним переривом до початку наступного сигналу. Під час роботи в режимі повторювання з невеликими паузами змінного струму, тобто перервній хвилі, або зменшенні робочого циклу стала потужність забезпечується підвищенням напруги. Фактичний час генерації імпульсів при коагуляції складає до 15 % робочого циклу. Тобто, сучасні електрогенератор

створюють аритмічні хвилі з обов'язковою модуляцією або демпфіруванням, що направлено на уникнення явища молекулярного резонансу. Тобто, при роботі в режимі коагуляції не має створюватися молекулярний резонанс, дія якого призводить порушення цілісності тканин.

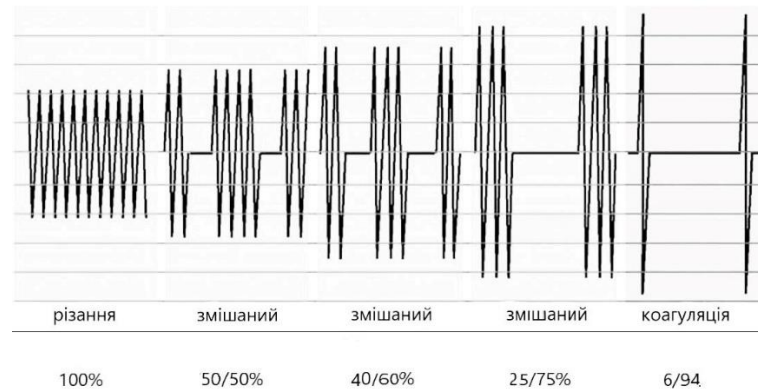


Рисунок 1.1 — Схематичні типи осцилограм, що визначають режим роботи енергетичного приладу [118]

У 1984 році в Швеції розроблено генератор із автоматичним вимиканням коагуляції при досягненні порогового імпедансу, що створило можливим склеювання стінок судини до 3 мм в діаметрі [147, 162]. Дослідники з Covidien удосконалили технологію шляхом збільшення сили струму до 4А та періоду охолодження в робочому циклі, а також розробкою коагуляційних інструментів за принципом затискача для забезпечення сталого тиску. Доповнення розширили можливість технології до лігування судин в діаметрі 7 мм [57, 163]. Оригінальна система модифікувалася декілька разів з різними поколіннями мікропроцесорів [164]. Найбільш вдалим є генератор ForceTriad™ (Covidien), котрий має більш швидкий ефект, щільніший тип склеєного шва та зменшення поширення термальної дії [165]. Латеральне поширення термічного пошкодження складає від 1,5 до 6 мм технології LigaSure™ у порівнянні із «звичайними» електрохірургічними коагуляторами, де відстань досягає до 20 мм [56, 134, 166].

Широкий асортимент інструментів для операцій із застосуванням електрозварювання виробляє компанія Medtronic (Covidien) під торговою маркою LigaSure™. З розвитком технології склеювання судин стало можливим застосування приладів LigaSure™ для з'єднання, склеювання, різання та коагуляції тканин. Дане розширення біологічних ефектів стало можливим за рахунок удосконалення приладу визначенням імпедансу тканин після чого комп'ютеризована система адаптує низькочастотний струм. Устаткування LigaSure™ ліцензоване управлінням продовольства і медикаментів США (англ. Food and Drug Administration, FDA) для застосування з ціллю лігування судини до 7 мм в діаметрі. Однак, існують недоліки застосування таких систем. В першу чергу це стосується тупокінечної форми інструментів, котрі обмежують для використання з ціллю диссекції тканин та роботи з тонкостінними структурами, наприклад, епіневрій нерва.

Важливе значення для реалізації технології зварного з'єднання мають технологічні особливості робочих зон відповідних хірургічних інструментів. Так, запропоновано електрохірургічні пінцети з малими за площею електродами, призначені для особливо точних технологічних маніпуляцій, приміром для хірургії гепатобіліарної зони [167]. Розроблено також біполярні електрохірургічні мікропінцети з вигнутими електродами [168], призначені для коагуляції м'яких тканин та кровоносних судин, у тому числі під час мікронейрохірургічних утручань. Такий інструмент складається із корпусу із фіксованими й ізольованими браншами, виконаними з металу з високою теплопровідністю, на робочі кінці бранш нанесено покриття з наноструктурованого частково стабілізованого діоксиду цирконію товщиною 0,001–0,010 мм, що має поліпшені протипригарні властивості [169]. Діапазон його робочих частот складає: 6,78–13,56 МГц.

Перспективним є розвиток технології гармонічного скальпелю (Endo-Surgery, Germany), в основі якої є модульовані ультразвукові хвилі. Характеризується всіма режимами, що відповідають всім вимогам сучасної електрохірургії. Дана технологія ґрунтується на здатності п'єзоелектричного

кристалу трансдюсера перетворювати електромагнітну енергію в механічну, а саме, ультразвукові коливання з частотою 55000 циклів/с довжиною до 80 мкм, що генерують тепло тертя [170, 171]. Поєднання тиску інструменту та денатурації білків за рахунок руйнації водневих зв'язків призводять до лігування дрібних судин до 2 мм [172]. Модифікації інструментів у вигляді ножиць (Harmonic ACEs Curved Shears) лігують артерії до 5 мм в діаметрі та вени до 7 мм [134]. Серед основних можливих режимів Harmonic scalpel виділяють коаптацію, коагуляцію, різання та кавітацію [173, 174].

Електрозварювальні блоки, що постійно створюються, відрізняються один від одного характеристиками струму в залежності від їхнього призначення. Більшість приладів призначені для роботи в операційній, у зв'язку з чим оснащені підключенням для біполярних інструментів. Наприклад, електрохірургічні блоки виробництва Ligasure® (Covidien), PlasmaKinetics® (Olympus-Gyrus), та EnSeal® (Ethicon Endosurgery) оснащені мікропроцесорами, які під час роботи здатні визначати та обробляти інформацію про імпеданс тканин або температуру та варіювати вихідну напругу для ефективності коагуляції. ViClamp використовує алгоритм генератора «інтелектуального регульованого імпедансу імпульсного генератора», EnSeal® (SurgRx Inc., CA, USA) застосовує технологію I-BLADE®, що акцентуються на удосконаленні стискуючих інструментів. Також, було продемонстровано значну перевагу система в якій затискач був з новітнім дизайном поворотного механізму, що дозволяє більш гомогенно розподіляти тиск між браншами та збільшувати міцність такого з'єднання [59].

Вітчизняний електрокоагулятор високочастотний зварювальний ЕКВЗ-300 складається з вхідного блока, блоку живлення, інвертора, перетворювача схеми зворотного зв'язку, системи керування, мікропроцесора програмування, який підключений до системи керування, і здійснює передачу запрограмованих параметрів при зварюванні живих тканин [175]. Електрокоагулятор має високочастотний генератор, який має декілька фіксованих частот. Керування генератором здійснює мікропроцесор програмування через систему керування,

що дозволяє працювати електрокоагулятору на декількох несучих частотах з автоматичним переключенням частот в одному робочому циклі.

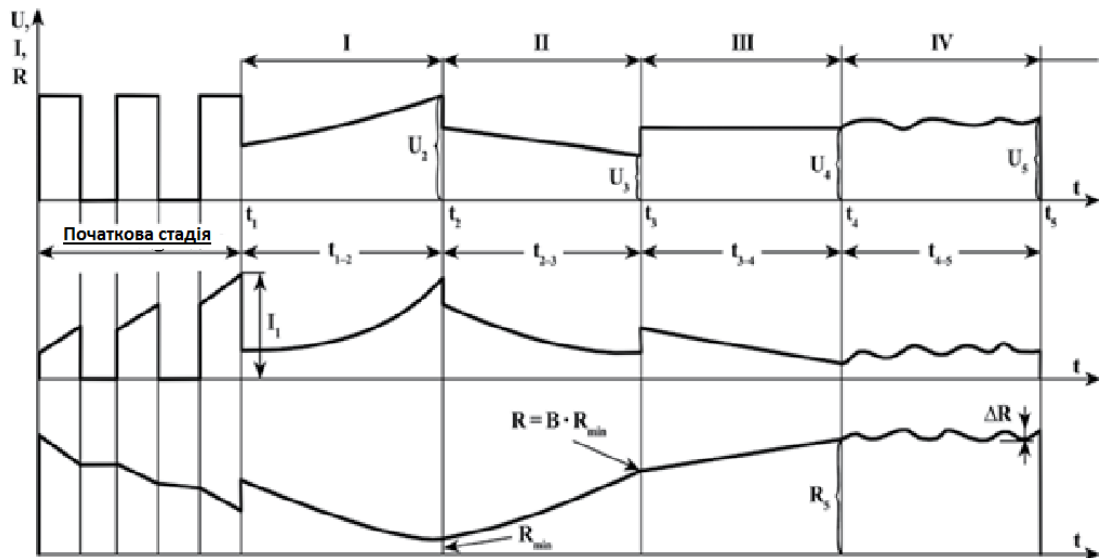


Рисунок 1.2 — Типовий алгоритм режиму зварювання [176]

У 1993 році було запропоновано метод з'єднання біологічних тканин за допомогою високочастотної електричного зварювання. Після серії вдалих експериментів на тваринах метод отримав свідоцтво про державну реєстрацію зварного приладу для застосування в клінічній медичній практиці. Впровадження технології зварювання відбулося в таких хірургічних напрямках як, загальна хірургія, торакальна хірургія, проктологія, судинна хірургія, гінекологія, отоларингологія, урологія, офтальмологія [177-180].

1.5. Сучасні уявлення про механізми регенерації травмованого нерва

Оптимізація засобів з'єднання кукс травмованого нерва неможлива без розуміння патофізіології цього виду травми, механізмів утилізації мієліну та

регенерації нейритів. Руйнування дистальної і певної частини проксимальної частки перетнутого мієлінізованого волокна, відоме як уолерівська дегенерація, що описано в 1850 році фізіологом А. Waller на прикладі невротомії лицевого нерва кішки (A. Waller, 1850) [181]. В перші 48 годин після ушкодження відбувається гранулярна дезінтеграція аксонального цитоскелету. Одразу ж після ушкодження аксона спостерігають зниження концентрації НАД⁺, експресії нікотинамід-мононуклеотид-аденилілтрансферази-1, а також накопичення продукту розпаду НАД⁺ — нікотинамідмононуклеотиду [182-184]. Це призводить до активації фактору SARM1 (*Sterile Alpha and TIR Motif 1*), відтак — кіназного MAPK-каскаду, зниження цитоплазматичної концентрації АТФ, імпорту кальцію та зменшення його АТФ-залежної компартментизації, активації протеолітичного кальпаїнового та каспазного каскаду [182, 184] кальпаїн- та убіквітинзалежної гранулярної дегенерації елементів аксоскелету [181], у значній кількості випадків — ініціації апоптозу. Першою ланкою регенерації є відповідь шванівських клітин на цитокінази з подальшим фагоцитозом мієліну та збільшенням кількості макрофагів у дистальній частині нерва [185]. Руйнування мієлінових піхв дегенеруючих волокон і утилізація залишків мієліну триває протягом 1–2-х тижнів. Утилізація мієліну відбувається шляхом внутрішньоклітинної деградації гідролазами нейролеммоцитів та макрофагами, особливо на більш віддалених термінах травми [186]. Через два дні після травми відбувається дедиферинціювання шванівських клітин з мієлінізуючих форм до регенераційно стимулюючих [187]. Так ін'єкції попередників шванівських клітин поруч з ділянкою ушкодження пришвидшують ремієлінізацію, що покращує функціональне відновлення у щурів [188]. Частина шванівських клітин досить швидко переходять в стан апоптозу після ушкодження нерва. Однак, через 2-4 дні після розриву нервового стовбуру відбуваються перші мітози шванівських клітин, що збільшує їх кількість у 8 разів. Велика кількість факторів, котрі стимулюють регеративні процеси нейрона та шванівських регулюються декількома сигнальними шляхами. Одним із найбільш вивчених є сигнальний шлях ERK (*extracellular signal-regulated kinase*), що входить в групу

внутрішньоклітинних сигнальних шляхів MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) [189]. Відповіддю до ушкодження є макрофагальні нейротрофіни, аксональний кальцитонін ген-регуляторний пептид (CGRP), нейрегулін, макрофагальний інтерлейкін $1\alpha/\beta$ [190]. Також активовані нейролемоцити продукують фактори атракції макрофагів — LIF і MCP-1; більш пізніми атракторами (і водночас опсонінами) є антитіла до епітопів мієліну, фактор C5 комплементу, а також колаген VI-го типу [153, 186].

Макрофаги складають 2–9 % від загальної кількості клітин інтактного нерва, близько 20 % з них володіють антигенпрезентуючою активністю [181]. Окрім резидентних, у зоні травми уже на 4-ту добу виявляють макрофаги периферичної крові, максимальну їх кількість відмічають на 3-му тижні після травми [153, 186]. Частина макрофагів (M1-макрофаги) беруть участь у реакціях, пов'язаних з дегенерацією дистальної кукси перетнутого нерва та розгортанні локального запального процесу, інша фракція (M2-макрофаги, протизапальні) — у промоції регенерації нейритів [153]. Комплексна взаємодія між макрофагами, фібробластами, шванівськими та ендотеліальними клітинами призводить до експресії як запальних так і протизапальних цитокінів під час уолерівської дегенерації [191]. Точні механізми зупинення запальної відповіді невідомі, однак макрофаги змінюють запальний фенотип на протизапальний, експресуючи інтерлейкін-10 [192].

Одразу ж після травми, численними системами внутрішньоклітинної трансдукції до тіла та ядра нейрона надходить інформація про аксотомію, ініціюється процес регенерації нерва [193]. При перетині нерва відбувається тимчасова експресія патернів великої кількості генів [194]. Ріст аксонів є результатом каскаду складних процесів, керованих атракторами та репілентами — поверхневими білками нейролемоцитів, ймовірно, фібробластів, ендотеліоцитів та перицитів, а також білків новоутвореного міжклітинного матриксу [195]. Система сигнальних шляхів забезпечує трансдукцію позаклітинних сигналів (гормони, фактори росту, хемокіни, нейротрансмітери) до ядра клітини. В шванівських клітинах після ушкодження відбувається

фосфорилування екстрацелюлярної сигнал-регулюючої кінази 1/2 (Erk1/2), після чого даний фермент дифундує в цитоплазму [196]. Через наступні ланцюгові процеси фосфорилування сигнальних білків відбувається потрапляння в ядро та регуляція транскрипції. ERK1/2 індукує транскрипцію ранніх генів c-Fos та c-Myc, продукти яких забезпечують транскрипцію пізніх генів відповідальних за проліферацію, виживання та рухливість клітин [197]. Утворені шванівські клітини, що залишаються замість попередніх всередині базальної неперервної пластинки здійснюють фагоцитоз мієлінової оболонки [198]. Нейролемоцити, що втратили просторові контакти з аксонами, проліферують Nrg-залежним чином [199], завдяки існуванню залишків тунельованого ендоневрію формують бунгерівські стрічки (С.Н. Bunger), забезпечують векторизацію росту аксона, експресуючи ряд факторів адгезії, наприклад, ламінін та активуючий фактор транскрипції 3 (ATF3) [193]. Інтенсивність експресії ATF3 корелює із швидкістю росту аксону [200]. Незначні дефекти при наявності фібринового матриксу можуть покриватися шванівськими клітинами, що мають здатність до міграції. При цьому втрачається здатність до продукції факторів росту аксону [201].

Разом зі змінами в дистальній частині нерва відбуваються індукція аксоном сигналів до неврального перикаріону шляхом ретроградного аксонального транспорту та імпортинів [202]. Відбувається активізація транскрипції в ядрах завдяки Erk 1/2, c-Jun-NH2-термінальній протеїнкіназі (JNK), активувального фактору транскрипції 3 (ATF3) та сигнальному трансдуктору та активатору транскрипції 3 (STAT3) [203].

З ціллю стимуляції процесів регенерації та її швидкості запропоновано багато терапевтичних молекул [7]. Однією з перспективних є група нейротрофінів, білків, що утворюються в ділянці культі нерва та мають функції стимуляції проліферації та диференціювання клітин. Основними є фактор росту нерва, нейротрофічний фактор мозку, гліальний нейротрофічний фактор, котрі виконують функції стимуляції регенерації проксимальної частини нерва після ушкодження [7, 204]. Екстрацелюлярний матрикс, котрий включає фібронектин,

колаген також відіграють важливу роль в процесі подовження аксонів та їх ремієлінізації [205].

Важливим є можливість анатомо-топографічного досягнення ростучих аксонів дистальної культі, що включає забезпечення напрямку та усунення натягу в місці коаптації кінців нерва. При повному перетині нерва та його пучків відбувається значне розходження відрізків культі за рахунок еластичних властивостей епіневрія та периневрія, що за відсутності оперативного втручання робить неможливим досягнення регенеруючої проксимальної частини нерва досягнути дистального. Однак, за умови незначного діастазу аксони проростають в б'юнгнерівських смужки за рахунок проліферації шванівських клітин в проксимальному напрямку [206]. Натяг в місці коаптації кінців нерва асоціюється в гіршими результатами відновлення, оскільки це визначає ступінь формування рубцево-фіброзних змін [6]. Встановлено, що інгібуючий вплив фіброзу відбувається за рахунок протеогліканів інгібітора росту хондроїтин сульфата (CSPGs) та неврально-гліального антигена 2 (NG2) [6]. Показали ефективність при функціональному відновленні аплікації хондроїтинази ABC, ферменту, котрий руйнує фіброзну тканину.

Після стадії реагування шванівських клітин та внутрішньоклітинних змін нейронів відбувається ріст конусу росту, проростання аксонами б'юнгнеровських стрічок [207]. Порушення анатомічного напрямку росту аксонів асоціюється з незадовільним ступенем регенерації [208]. Ушкоджений нерв індукує аксональний спраутинг для подальшого антероградного проростання в напрямку органу-мішені. Встановлено здатність розпізнавання моторними аксономі напрямку росту за рахунок синтезу молекул адгезії L2/HNK-1 вентральними спінальними корінцями [209]. При рості моторних аксонів стегового нерва у щурів у невідповідному напрямку відбувається інволюція даних колатералей [198]. Тому після відновлення швидше за все моторні одиниці будуть іннервовані іншим аксоном, що є причиною сенсо-моторних порушень та втрати селективності іннервації [210]. Дані процеси відбуваються завдяки тісній взаємодії екстрацелюлярного матриксу та інтегринів [203]. В результаті процесу

спраутінгу, пальцеподібні відростки філоподії визначають оптимальний напрямок проростання. У випадку якісних умов для проростання відбувається притягування або ж навпаки колапс. Такими умови є кровопостачання, що забезпечує оксигенацію нервового стовбуру, надходження глюкози, електролітів, вітамінів.

Денервація м'язів з їх наступною атрофією складають також важливе значення у відновленні функції. Тривала денервація призводить до змін нервово-м'язових синапсів, дегенерації ацетилхолінових рецепторів [211]. Хоча, згідно даних останніх досліджень, при реінервації м'язу є можливим відновлення нервово-м'язових з'єднань через декілька тижнів денервації [212]. Встановлено, що основний фермент - матриксна металопротеїназа 3, котрий призводить до деградації денерованого м'язу шляхом зниження рівня агриніну, котрий в свою чергу є основним білком нервово-м'язових синапсів [213, 214]. Патофізіологічні процеси реструктуризації нервово-м'язових з'єднань створюють можливість застосування інгібіторів матриксної металопротеїнази 3.

Не дивлячись на те, що ушкоджений периферичний нерв регенерує, швидкість росту аксонів невисока відносно відстані для досягнення таргетних мішеней – від 1 до 3 мм/день [215, 216]. Проте, окрім швидкості та відстані росту аксонів одним із визначних факторів, що забезпечує регенерацію є підтримка шванівськими клітинами, яка знижується з часом [190]. Після тривалого часу денервації, хронічної аксонотомії, відбувається втрата фенотипово підтримуючих регенерацію шванівських клітин та атрофічні зміни в таргетних м'язах [190]. Проліферація шванівських клітин вздовж базальних мембран, забезпечує утворення бунгеровських стрічок через, які забезпечують напрямок для росту аксонів [217, 218]. Також шванівські клітини експресують гени, що забезпечують синтез білок асоційований з ростом (*GAP-43 — growth associated protein*), нейротрофічний фактор та їх рецептори [219]. Також однією з важливих особливостей саме дистальної частини нервового стовбура після його перетину у щурів є синтез нейротрофічних факторів NGF (*nerve grow factor*) та BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), що створює напрямок для проростаючих

аксонів [220]. Властивість значної підтримки та стимуляції процесів регенерації вичерпується до 2 міс [221], а саме, шванівські клітини гинуть шляхом апоптозу.

Таким чином, враховуючи надзвичайно складні процеси регенерації нервового волокна та його зв'язок з дегенерацією, а також впливи різних додаткових чинників, що можуть виникати в залежності від виду ушкодження, вкрай рідко може відбутися спонтанне відновлення при повному перетині нерва без відновлення його анатомічної цілості. Так, наприклад, обтяжуючими обставинами є стан, коли пацієнт в результаті політрауми підлягає хірургічному та іншим видам лікування превалюючої травми по життєвим показанням, а відновне лікування периферичного нерва відтермінується на декілька тижнів чи місяців. Враховуючи орієнтовні строки регенерації аксонів та реінервації, деякі автори рекомендують в межах 4–6 міс. «виправданого очікування» проводити оперативне втручання. Хоча найбільш прогностичним є тактика максимального скорочення часу від травми до проведення оперативного втручання [70]. З точки зору патофізіологічних змін, найбільш швидкою є метаболічна активність передніх рогів та гангліїв сенсорних нейронів є строки близько 3 тижня, що дає можливість розвитку максимального потенціалу до регенерації [222]. При визначенні оптимальних строків відтермінованої операції суттєвої відмінності між 2 та 4 тиж. за результатами регенерації не виявлено в експерименті [223, 224].

Персистенція ксеногенного шовного матеріалу і неповна просторова ізоляція зони травми на тлі традиційної нейрорафії є додатковими тригерами локальних запальних реакцій [24, 25, 41], що мотивує розробку засобів безшовного герметичного з'єднання — клейового, лазерного, фотохімічного [24, 25, 41, 43-50], нанокompозитного [51] чи найменш вивченого — електрозварного [52].

Висновки до розділу 1.

1. Травма периферичного нерва — важлива медико-соціальна проблема сучасної нейрохірургії.
2. Класична нейрорафія є тригером локальних запальних реакцій, що мотивує розробку засобів безшовного герметичного з'єднання.
3. Не зважаючи на високий рівень розвитку електрохірургічних технологій, широкий вжиток зварного з'єднання біологічних тканини, найменш вивченим засобом відновлення цілісності перетнутого нерва на даний час є електричне зварювання його сполучнотканинної оболонки.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження, експериментальні тварини і експериментальні групи

Дослідження виконано на 49 білих безпородних щурах-самцях (маса — 350–450 г, вік — 5–7 міс) виводку віварію ДУ «ІНХ НАМН», утримуваних у окремому приміщенні за природного світлового режиму, звичної температури, вологості та регламентного харчування збалансованим комбінованим кормом *ad libitum*.

Під час виконання роботи дотримували правил біоетики, гуманного ставлення до тварин, регламентованих Директивою Ради ЄС 86/609/ЕЕС «Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), Європейською Конвенцією про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (1986) та Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Протокол дослідження затверджено Комісією з питань етики та біоетики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Шляхом проспективного статистичного аналізу розмір експериментальної підгрупи визначено на рівні $n=6-8$, що достатньо для виявлення відмінностей в 4 одиниці у результатах функціонально-анатомічного чи електронейроміографічного дослідження з 80%-ю потужністю на 5%-му рівні значущості за умови величини стандартного відхилення у 2,5 балів та мВ. Аналогічної величини вибірки достатньо для з'ясування значущих відмінностей у результатах морфометричного дослідження (при визначенні відмінності щільності розподілу нервових волокон у 70 волокон на мм^2 з 80%-ю потужністю

на 5%-му рівні значущості за умови стандартного відхилення у 50 волокон на мм². За середнього показника летальності при такого роду втручаннях ~15 %, оптимальною кількістю залучених у експеримент тварин є по 10 особин у кожній експериментальній групі.

Вибір виду, статі, віку й маси тварин обумовлено техніко-хірургічними міркуваннями й прагненням наблизити анатомічні характеристики об'єкту дослідження до клінічних.

Критерії виключення з експериментальної групи: формування у післяопераційному періоді запальних ускладнень, трофічних виразок кінцівки, аутофагії й інших ознак хронічного больового синдрому.

Сформовано 5 експериментальних груп, тваринам котрих виконували наступні втручання:

- **група 1** — перетин сідничого нерва (*невротомія*) й негайне пряме кількаточкове епіневральне зварне з'єднання його кукс (n=21);
- **група 2** — перетин сідничого нерва й негайне пряме епіневральне нейрорафічне з'єднання його кукс (n=18);
- **група 3** — перетин сідничого нерва (n=21);
- **група 4** (несправжньооперовані тварини) — розкриття сідничого нерва без його перетину (n=6);
- **група 5** — інтактні тварини (n=5).

Таблиця 2.1 — Загальна часова схема дослідження

Процедури і експериментальні групи	Часові точки			
	Початок експерименту	30-та доба	90-та доба	150-та доба
невротомія+зварне з'єднання (група 1)				
невротомія+нейрорафія (група 2)				
невротомія (група 3)				
розкриття сідничого нерва (група 4)				
інтактні тварини (група 5)				
визначення функціонального індексу сідничого нерва				
електронеуроміографія				
виведення тварин з експерименту й вилучення матеріалу для патогістологічного дослідження				

2.2. Загальний протокол хірургічних втручань у тварин експериментальних груп

Усі дослідження у межах дисертаційної роботи виконано на моделі перетину лівого сідничого нерва щура у верхній його третині.

Хірургічні втручання здійснювали за загального знеболення тварини, котре досягали шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину (Sedazin, «Biowet», Польща) у дозі 15 мг/кг і кетаміну (Calypsol, «Гедеон Ріхтер А.О.», Угорщина) у дозі 70 мг/кг.

Тварину укладали у стандартному фізіологічному положенні черевцем донизу, шкіру у ділянці середньої третини бічної поверхні лівого стегна голили, обробляли розчином повідон йоду (Бетадин, “EGIS”, Угорщина), розсікали вздовж лінії найбільш поверхневого розташування зовнішньої поверхні стегнової кістки, візуалізували зону прикріплення обох сухожиль двоголового м’яза стегна до стегнової кістки, у цій зоні проводили лінійний розріз вздовж кістки, м’яз відводили медіально. У кишені, утвореній мобілізованим краєм м’яза та іншими м’язами задньої групи, виявляли та розкривали стовбур сідничого нерва на проміжку від виходу з порожнини малого таза до розгалуження на основні гілки.

У тварин **групи 1, 2 і 3** по середині цієї ділянки нерв перетинали офтальмологічними ножицями (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 — Стан після перетину лівого сідничого нерва щура в середній його третині. Ретракційний післятравматичний діастаз кукс нерва

У тварин **групи 1** за допомогою спеціального коагуляційного пінцета (рис. 2.2, 2.3; див. п. 2.3) одномоментно підхоплювали й зближували краї епіневрію проксимальної та дистальної кукс нерва; при стисканні бранш пінцета зварне з'єднання здійснювалося у автоматичному режимі, шляхом подання змінного високочастотного (440 кГц) модульованого струму силою до 0,3 А, за напруги на браншах пінцета у 34 В і тривалості експозиції прямокутного імпульсу 0.8 с (режим dA2 апарату ЕКВЗ-300; «Патонмед», Україна). Формували 5–6 точкових епіневральних з'єднань по периметру зони перетину з повним зіставленням торців кукс [52].

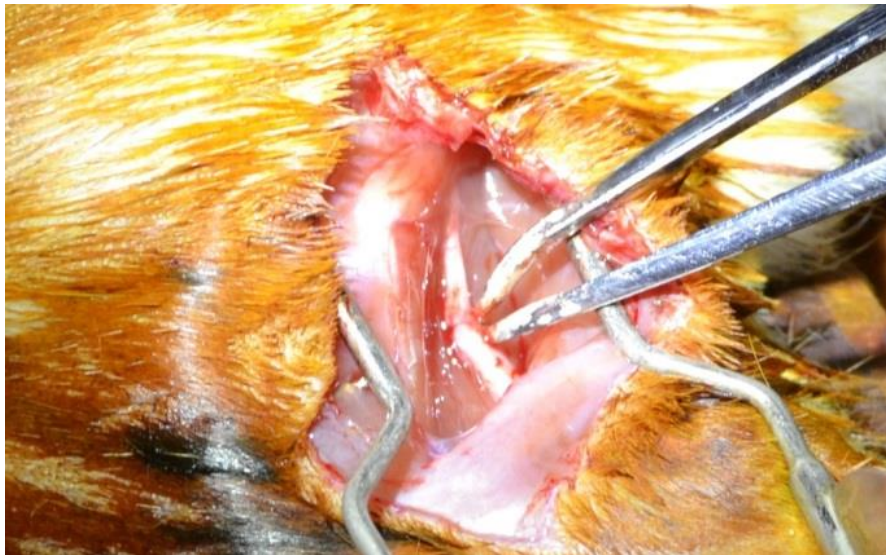
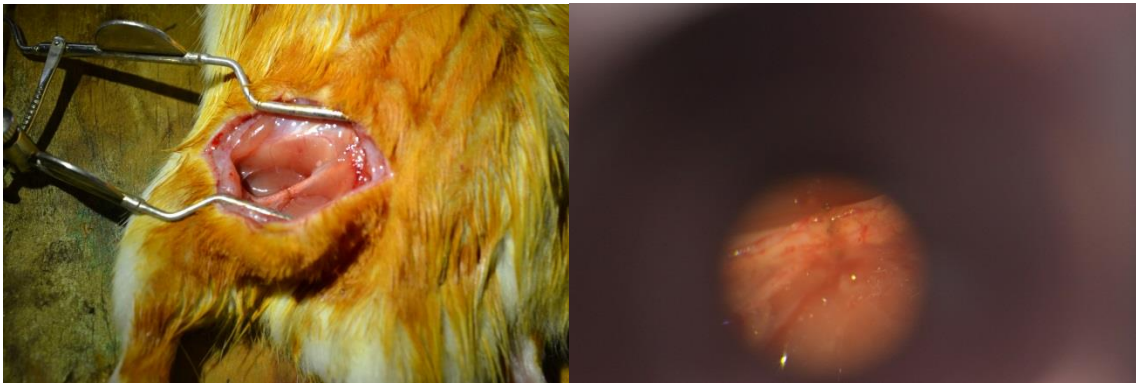


Рисунок 2.2 — Етап епіневрального зварного з'єднання кукс перетнутого сідничого нерва спеціальним коагуляційним пінцетом



А

Б

Рисунок 2.3 — Зона виконання кількаточкового епіневрального зварного з'єднання; А — нативний вигляд; Б — 8-кратне збільшення

У тварин **групи 2** виконували традиційну вузлову епіневральну нейрорафію. Доступ виконувався в середній–верхній третині стегна за проєкційною лінією сідничого нерва на лівому стегні. Після обробки операційного поля розтинали м'які тканини, а потім тупо за допомогою затискача типу «москіт» виділяли сідничий нерв. Лівий сідничий нерв в середній третині стегна перетинався за допомогою офтальмологічних ножиць. Після перетину сідничого нерва проводили мікрохірургічне зшивання: накладали мікрохірургічні епіпериневральні шви монофіламентною атравматичною ниткою №9.0 у кількості 5–6 до задовільного співставлення пучків.

У тварин **груп 1, 2 і 3** операційну рану подовжували на задню поверхню гомілки, виконували часткову іммобілізацію кінцівки шляхом накладання шовної лігатури між великим поперековим м'язом (*m. psoas major*) поблизу місця його прикріплення до малого вертлюга стегнової кістки та проксимальною частиною краніального великогомілкового м'язу (*m. tibialis cranialis*), використовуючи атравматичну голку, заправлену вікриловою ниткою (ум. № 3-0, *ETICON, США*). Формували кут згинання у колінному суглобі між стегною та великогомілковою кісткою у 30° (рис 2.4).



Рисунок 2.4 — Міжм'язова лігатура, що формує кут згинання у колінному суглобі 30°

У тварин усіх експериментальних груп м'язи та шкіру у зоні хірургічного доступу зашивали неперервним обвивним швом (ум. № 3-0, *ETICON*, США), рану обробляли розчином повідон-йоду ("*Бетадин*", *EGIS*, Угорщина). З метою профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ВАТ "*Київмедпрепарат*") у дозі 1 млн ОД на 1 кг живої маси (~150–200 тис ОД, 1 мл приготовленого розчину на одну тварину). У якості протизапальної і протинабрякової терапії застосовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону (*KRKA*, Словенія) у дозі 6 мг/кг живої маси. Після вказаних маніпуляцій тварини протягом 2–4-х годин утримували у приміщенні з температурою повітря 30° С до відновлення поведінкової активності, у подальшому — у клітках по 4 особини за звичних умов.

2.3. Електротехнічні й інструментальні особливості апробованої процедури епіневрального зварного з'єднання

У якості робочого інструмента для епіневрального зварного з'єднання використано біполярний пінцет із протипригарною площею робочих поверхонь $0,5 \text{ мм}^2$ та додатковими мікрозадирками на кінцях, створеними для полегшення підхоплення, підтягування й стискання між браншами епіневрію обох кукс нерва під час формування зварної точки. Інструмент є розробкою та власністю Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона Національної академії наук України.



Рисунок 2.5 — Пристрій ЕКВ3-300 («Патонмед®»; Київ, Україна), використаний для генерування струму під час зварного з'єднання епіневрію сідничого нерва у щура

Визначення електротехнічного режиму генерування й подання струму пристроєм ЕКВЗ-300 («Патонмед®»); Київ, Україна; рис. 2.5), оптимального для формування електрозварного з'єднання зовнішньої сполучнотканинної оболонки сідничого нерва щура, проведено у межах науково-дослідної роботи «Вивчення ефективності з'єднання ушкодженого периферичного нерва шляхом електрозварювання в експерименті» («ІНХ НАМН», 2012–2013 рр.; № держ. реєстрації.: 0111U0003456) на базі Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України.

Таблиця 2.2 — Електро-технічні параметри апарату ЕК-300 «Патонмед®» у різних режимах роботи

Найменування параметра	Значення для вказаних режимів			
	РІЗАННЯ	КОАГУЛЯЦІЯ	РУЧНЕ ЗВАРЮВАННЯ	АВТОМАТИЧНЕ ЗВАРЮВАННЯ
Частота зварювального струму, що протікає через тканину, кГц (у зазначених межах)	66±6,6	66±6,6	66±6,6	66±6,6
	440±44	440±44	440±44	440±44
Максимальна амплітуда вихідної напруги при електричному опорі 100 Ом, В	200	100	100	100
Максимальна вихідна потужність, Вт	300	300	300	300
Діапазон навантажень, Ом.	10–500	10–500	10–500	10–500
Мінімальна вихідна потужність, Вт (не більше зазначеної величини)	20	20	20	20
Кількість програмованих варіантів режимів (не менше зазначеної кількості)	10	10	10	10
Метод управління	ручний	ручний	напівавтоматичний	автоматичний

Коротко, електротехнічні характеристики режимів роботи пристрою наступні.

У режимі «РІЗАННЯ» у робочій зоні апарату формується змінна напруга частотою 66–440 кГц з амплітудою вихідної напруги у 200 В і максимальною вихідною потужністю у 300 Вт. Можливе використання 10 запрограмованих варіантів режиму зі зміною вихідної потужності та частоти струму.

У режимі «КОАГУЛЯЦІЯ» у робочій зоні формується змінна напруга частотою 66–440 кГц з амплітудою вихідної напруги до 100 В, максимальною вихідною потужністю у 300 Вт й можливістю використання 10 запрограмованих варіантів режиму з різною вихідною потужністю й частотою струму.

У режимі «АВТОМАТИЧНЕ ЗВАРЮВАННЯ» рівень оптимальної потужності визначається автоматично, залежно від типу тканини, програмується алгоритм циклу зварювання, час циклу й ряд інших параметрів. Можливе відтворення 10 варіантів режиму з різними значеннями вихідної потужності.

У режимі «РУЧНЕ ЗВАРЮВАННЯ» рівень оптимальної потужності визначається автоматично, залежно від типу тканини, програмується алгоритм циклу зварювання, час циклу й ряд інших параметрів, можливе відтворення до 10 запрограмованих варіантів режиму з різними значеннями потужності та часу зварювання. Зварювання ініціюється спеціальною педаллю, продовжується й закінчується згідно з вибраним варіантом режиму.

У даному дослідженні зварювання пристроєм ЕКВЗ-300 («Патонмед®»; Київ, Україна) здійснювали у автоматичному режимі dA2, для якого частота струму складала 440 кГц, амплітудне значення сили струму — 0,3 А, напруга на браншах пінцета — 34 В, тривалість експозиції прямокутного імпульсу — 0.8 с.

2.4. Дослідження функції сідничого нерва

2.4.1. Функціонально-анатомічні дослідження

В клінічних умовах оцінка результативності регенерації травмованого змішаного нерва ґрунтується на дослідженні, передусім, рухової функції іннервованої ним кінцівки. Основою методу є віднайдення інтегральних індексів, що відображають стан стопи паретичної кінцівки, враховуючи виміри між реперними точками її відбитку на горизонтальній поверхні під вагою тіла тварини при її односпрямованій довільній квадрипедальній локомоції. Найбільш часто вживаними є функціональний індекс сідничого нерва (sciatic functional index, SFI) [225, 226]. SFI значною мірою корелює зі значеннями шкали для оцінки рухового дефіциту задніх кінцівок, запропонованої D.M. Basso, M.S. Beattie та J.C. Bresnahan при спінальній травмі у щурів [227, 228]. SFI запропоновано та алгоритмізовано L. De Medinaceli та співавторами [225, 229] з урахуванням вказаних особливостей деформації паретичної стопи. На даний час SFI апробовано у багатьох експериментальних дослідженнях [230-237]. Значення SFI корелюють з морфометричними показниками регенеруючого сідничого нерва [238].

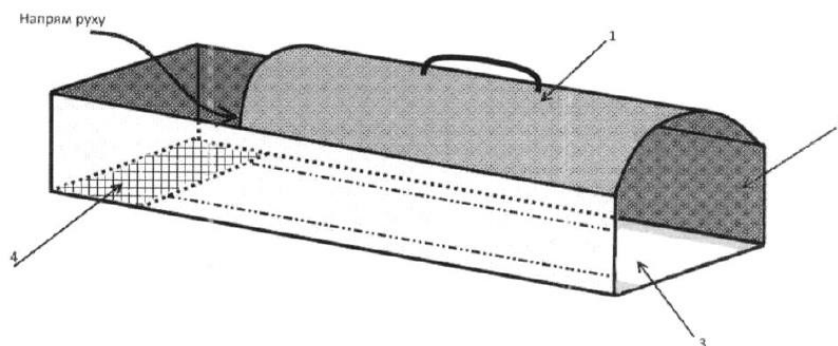


Рисунок 2.6 — Пристрій для проведення тесту "ходьби по доріжці"; 1 — пластикове накриття тунелю, 2 — дерев'яний піддон з бортиками, 3 — паперова стрічка, 4 — жолоб з просякнутим фукорцином поролон на вході до тунелю

Визначення індексу сідничого нерва (SFI) виконували у групах 2 та 3 через 1, 3 та 5 міс після моделювання травми, у групі 1 — через 5 міс. Згідно з усталеною експериментальною парадигмою [239, 240]. Для отримання відбитків стоп щурів використовували односпрямований рух тварини з попередньо змоченими у фукорцині стопами задніх кінцівок по паперовій стрічці у вузькому розбірному тунелі оригінальної конструкції [241, 242] (рис. 2.6) із заслінкою на вході, вільним виходом у клітку й діаметром, що унеможливило розворот тварини. Кожну тварину тренували, безпосередньо перед тестуванням здійснювали кілька пробних проходжень траєкторії.



Рисунок 2.7 — Пристрій для проведення тесту «ходи по доріжці» (А), рух тварини тунелем (Б).

На отриманих під час неперервного односпрямованого крокового руху відбитках стоп вимірювали відстань між точкою п'ятки та відбитком 3-го пальця стопи (PL), відстань між відбитками 1 та 5 пальця (TS), відстань між відбитками

2 до 4 пальця (IT) [242] (рис. 2.7). Розрахунок SFI здійснювали за модифікованою формулою [230, 231, 243, 244]:

$$SFI = -38,3 \times \frac{EPL-NPL}{NPL} + 109,5 \times \frac{ETS-NTS}{NTS} + 13,3 \times \frac{EIT-NIT}{NIT} - 8,8, \quad (1)$$

де SFI — функціональний індекс сідничого нерва, E — травмована кінцівка, N — інтактна кінцівка, PL — відстань між відбитком від п'ятки та найдовшого пальця стопи, TS — відстань між відбитками 1-го та 5-го пальців, IT — відстань між відбитками 2-го та 4-го пальців стопи.

Діапазон можливих значень SFI складає від -100 (відсутність будь-якої функції нерва) до 0 (інтактний нерв) балів. Дослідження у **групах 1–4** здійснювали станом на 30-ту, 90-ту і 150-ту добу експерименту.

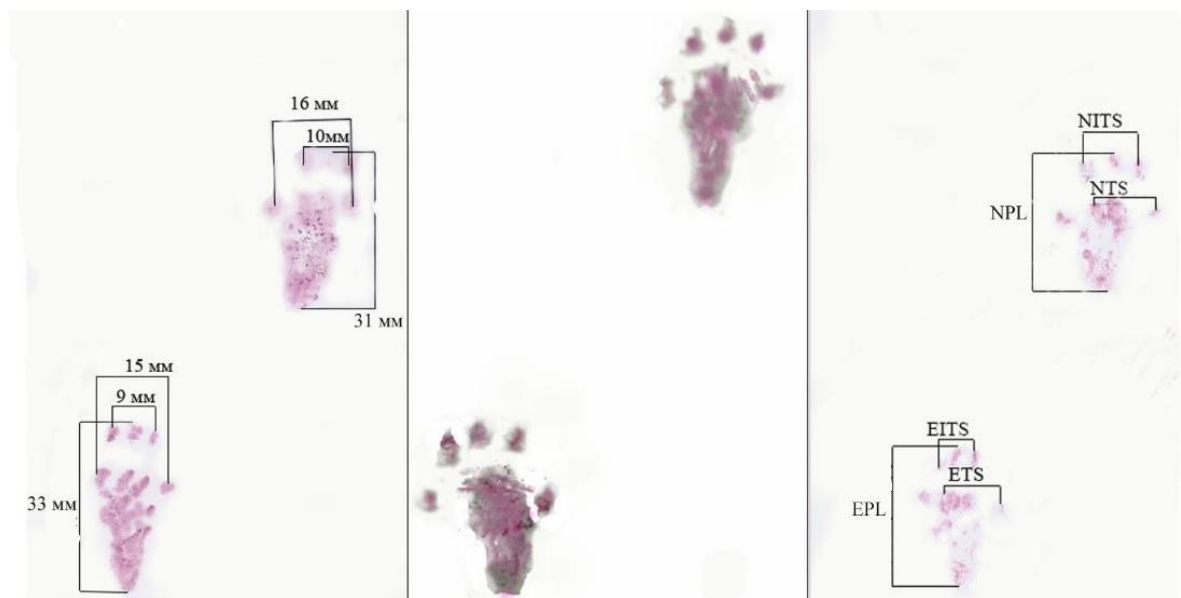


Рисунок 2.8 — Варіанти послідовних відбитків стоп тварини на стрічці.
Приклади вимірювання основних показників для обрахунку індексу сідничого нерву (SFI)

Використаний функціонально-анатомічний метод оцінки регенерації й функціональної спроможності сідничого нерва щура має ряд пересторог, вповні врахованих нами при виконанні дослідження.

Внаслідок нечіткої картини відбитку стопи протягом перших трьох тижнів після травми діагностична вага індексу у цей період мінімальна [238]. У якості вірогідної причини розглядають нейропатичний больовий синдром і намагання тварини розвантажити кінцівку під час ходи, паретичне обмеження опорної функції, тривалість якого обумовлена швидкістю регенераційного росту аксонів: для чутливих волокон — 3.0 ± 0.2 мм/добу, для рухових — 3–4,4 мм/добу [245, 246]. Причому, волокна більшого калібру встановлюють синапси з мішенями протягом тривалішого періоду часу [247].

Нівелює діагностичну вагу SFI явище аутофагії фаланг денервованої стопи [248], що виникає, зазвичай, починаючи з третього тижня після травми, супроводжується інфікуванням, регіонарним набряком та дистрофічними змінами тканини стопи, вважається проявом посттравматичного комплексного регіонарного больового синдрому, або каузалгії: дослівно — "пекучого болю" (від. грецьк. $\chi\alpha\upsilon\sigma\iota\varsigma$ [káusis] — вогонь, печія, $\acute{\alpha}\lambda\gamma\omicron\varsigma$ [álgos] — біль) [248, 249]. З метою попередження аутофагії деякі автори пропонують використання поверхневих одорантних репелентів, наприклад, денатоніума бензоату [250] або внутрішньом'язових ін'єкцій метилпреднізолону [251].

Іншим ускладненням, що суттєво обмежує використання SFI, є формування контрактури надп'ятково-гомількового суглоба із дорзальною постановкою стопи підшвою вверх [252]; у якості профілактичних заходів розглядають збільшення щоденної рухової активності тварини, періодичну локомоцію по металевій сітці тощо [253, 254].

Дослідження ефективності зварного епіневрального з'єднання кукс сідничого нерва після його перетину виконувалося на основі отримання показників функціонального індексу даного нерва. Також тест було виконано з тваринами груп порівняння – нейрорафія, повний перетин нерва, несправжньо оперовані.

2.4.2. Електронейроміографічне дослідження

Електронейроміографія — традиційний метод дослідження викликаних потенціалів паретичного м'яза при електричному подразненні гомонімного нервового стовбура [20]. Основними видами ЕНМГ на даний час є черезшкірна, внутрішньом'язова голкова та пряма нейростимуляційна, найбільш часто вживаною — голкова, при якій чутливість методу сягає (83–94) % [255]. Найвідомішим й досліджуваним ЕНМГ-корелятом функції нервово-м'язового апарату при прямій стимуляції будь-якого змішаного нерва є М-відповідь (*motor response, M-wave*) — електричний еквівалент збудження м'язу при поодинокій імпульсній стимуляції рухових волокон (*α -волокон*) [256-260], реєстрований у руховій точці м'язу — зоні найінтенсивнішого охоплення м'язових волокон холінергічними синапсами внаслідок ортодромного розповсюдження імпульсу до м'яза і його електрохімічного збудження [261].

Стандартними і найбільш часто вживаними ЕНМГ-показниками є:

- амплітуда М-відповіді (**A**, мкВ) — різниця значень сумарного електричного потенціалу м'яза між його піковим негативним і позитивним відхиленням;
- латентний період М-відповіді (**t**, мс) — час від моменту електричної стимуляції нерва до початкового негативного відхилення викликаного сумарного потенціалу м'язу;
- швидкість поширення електричного збудження по нервовим волокнам (**U**, м/с), розрахована з урахуванням латентного періоду М-відповіді і відстані між зоною стимуляції нерва та м'язом.

Зменшення амплітуди М-відповіді відображає зменшення кількості нервових волокон й синапсів, що іннервують м'яз, і кількості м'язових волокон. Структурна перебудова м'яза на тлі денервації має фазний і часто незворотній перебіг [262-264]; успішне відновлення функції нерва можливе лише при збереженні структури відповідного міотома. Затримка регенераційного росту аксонів у поєднанні з денерваційними порушеннями мікроциркуляції є основними факторами дистрофії й дегенерації м'язових волокон [265, 266]. У

людини часове вікно ефективної реінервації складає близько двох років, у щура — 4–7 міс [262].

Наявність компенсаторної реінервації збереженими нервовими стовбурами, взаємне перехрещення територій сусідніх рухових одиниць дозволяють уникнути повної дегенерації м'яза. Розширення ділянки інервації нервового волокна відбувається шляхом спраутингу [267]; схожий процес торкається і м'язових волокон [268]. Зміни розміру та складу рухових одиниць під час такого процесу мають ЕНМГ-кореляти. Зміни параметрів рухових одиниць при яких реєструються спонтанна активність м'язових волокон — феномен джитера, міотонічні розряди, комплексні розряди високої частоти, міокімічні розряди — не мають чіткої рівневої та нозологічної специфічності [269].

На точність ЕНМГ-дослідження впливає вік та стать пацієнта, вид досліджуваного м'яза, тип електроду, частота стимуляції, температура оточення тощо [247, 270, 271]. Під час введення голки у м'яз спостерігають спонтанну електричну активність, котра змінюється потенціалами фібриляції й позитивними гострими хвилями [261, 267] — корелятами змін йонної проникності деннервованих м'язових волокон.

Динаміка ЕНМГ-параметрів після травми нерва залежить від швидкості його регенерації. Приміром, на 21-шу добу після нейрорафії реєструється часткова провідність збудження через ділянку регенерації [265]. Отже, виконання традиційного ЕНМГ-дослідження слід вважати доцільним у період 1–5-го місяця після моделювання невротомії; для з'ясування функціонального стану рухових одиниць протягом першого місяця травми доцільно використовувати електронейрографічну реєстрацію активності одного м'язового волокна [268].

Зважаючи на це, для збільшення аргументованості висновків дослідження ми використали метод прямої стимуляційної електронейроміографії (ЕНМГ) у тварин усіх експериментальних груп.

ЕНМГ-дослідження виконували у **групах 1–3** через 1, 3 і 5 міс, у **групі 4** — через 5 міс після оперативного втручання. У якості референтних використовували ЕНМГ-показники тварин **групи 5**.

Глибоко анестезовану тварину (*див. вище*) укладали у описаному вище положенні (рис. 2.8), вздовж хвоста фіксували стрічковий електрод заземлення, змочений 0,9 % розчином натрію хлориду, виконували доступ до лівого та правого сідничого нерва зазначеним вище чином, нерв мобілізували у ділянці верхньої третини стегна, охоплювали гачкоподібними електричними контактами (*діаметр — 0,22 мм*) біполярного платиного стимулюючого електроду, фіксованими в тефлоновій канюлі на відстані 2,5 мм одна від одної, уникаючи дотику з оточуючими тканинами (рис. 2.9). Стимулювальний струм генерували цифровим електронейроміографом «Нейро-МВП-Мікро» (*ТОВ «НЕЙРОСОФТ», Росія; рис. 2.8*), подавали у імпульсному режимі (*тривалість імпульсу — 5 мс*) з частотою 0,2 Гц (*1 імпульс на 5 сек*), з автоматичним скачкоподібним збільшенням амплітуди кожного наступного імпульса на 1 мА. Стимуляцію припиняли після досягнення рівня максимальної амплітуди М-відповіді з наступним його зниженням, що складало в середньому $2,5 \pm 0,5$ мА. Реєстрацію збудження проводили зазначеним електронейроміографом (рис. 2.9) за допомогою концентричного голкового електроду довжиною 25 мм, діаметром 0,3 мм, площею відведення $0,015 \text{ мм}^2$ у руховій точці литкового м'язу (*m. soleus; рис. 2.10*). Відстань між стимулювальним та реєструвальним електродами становила ~ 30 мм.

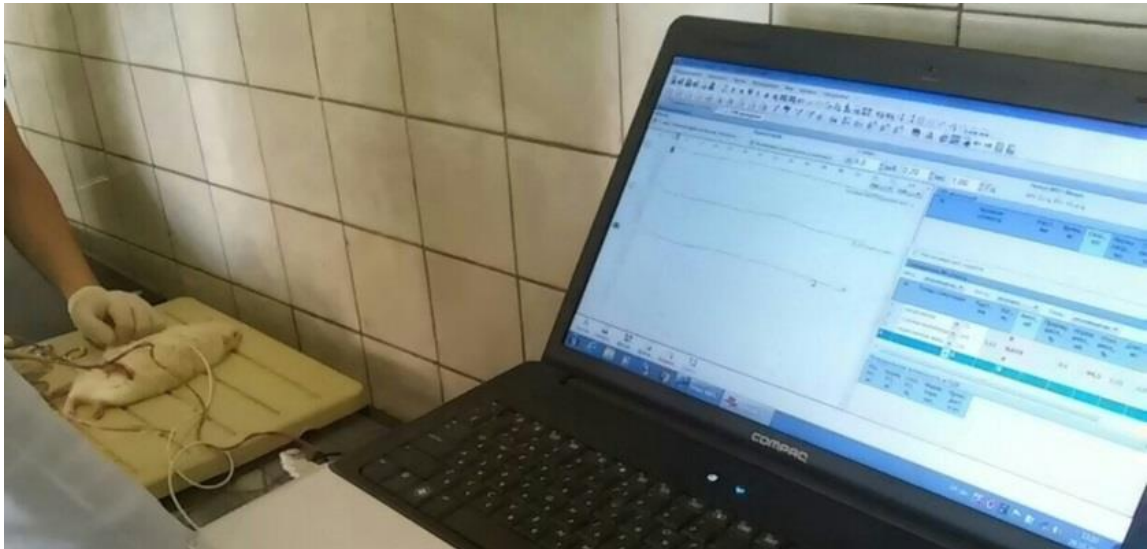


Рисунок 2.9 — Момент електронейроміографічного дослідження

Під час кількоразової реєстрації, вибирали максимальні індивідуальні значення амплітуди М-відповіді й відповідні значення латентного періоду (у більшості спостережень — при силі стимулювального струму 3 мА). Обраховували амплітуду (**A**) та латентний період (**t**) М-відповіді, швидкість проведення імпульсу руховими волокнами (**U**):

$$U = S/t \quad [2],$$

де **S** — відстань між стимулювальним та реєструвальним електродом.

Після проведення дослідження тварину у стані наркотичного сну виводили з експерименту шляхом шийної дислокації й відбирали патоморфологічний матеріал.



Рисунок 2.10 — Охоплення гачкоподібним електродом сідничого нерва щура та реєстрація голковим електродом викликаної електричної активності у литковому м'язі

Кількість тварин **групи 1**, котрим здійснювали ЕНМГ станом на 30-ту, 90-ту та 150-ту добу експерименту склала, відповідно $n=6$, $n=8$ і $n=7$ особин, для **групи 2** — $n=5$, $n=6$ і $n=7$ особин, для **групи 3** — $n=6$, $n=8$ і $n=7$ особин, для **групи 4** (лише станом на 150-ту добу) — $n=6$ особин. **Група 5** — інтактних тварин, залучених до ЕНМГ-дослідження, включала $n=5$ особи.

2.5. Патоморфологічні дослідження

Матеріал для патогістологічного дослідження вилучали у тварин усіх експериментальних груп одразу ж після проведення ЕНМГ (див. вище) [272, 273]. Ділянку попереднього оперативного втручання розкривали, висікали відрізок сідничого нерва від місця виходу із тазу до нижньої третини стегнової частини (~2.5 см), маркували дистальний і проксимальний його кінці, уміщували

і витримували у 10 % розчині нейтрального формаліну не менш, ніж 48 год. Фрагмент нерва розділяли на 3 частини: ділянку регенераційної невроми, проксимальну і дистальну частини нерва. Поздовжні зрізи усіх трьох ділянок отримували на мікротомі-кріостаті МК-25 («РОСТЕХ», СРСР). Зрізи сідничого нерва імпрегнували нітратом срібла за швидким методом імпрегнації азотнокислим сріблом елементів периферійної нервової системи [274].

Перегляд та фотофіксацію препаратів здійснювали на мікроскопі Olympus BX51, цифровою фотокамерою Olympus Zoom 4040 (Olympus, Японія). Морфометричні дослідження проводили за допомогою програми для аналізу біомедичних зображень ImageJ ver. 1.50 (National Institutes of Health, США, open-source). Оцінювали щільність розподілу нервових волокон та середній кут відхилення аксонів від поздовжньої осі нерва у ділянці регенераційної невроми.

Визначення питомої щільності нервових волокон виконували на поздовжніх зрізах нервового стовбура. Підраховували кількість нервових волокон, що перетинали відрізок однієї із ліній морфометричної сітки. Після того виконувалося вимірювання товщини зрізу шляхом отримання різниці в мікрометрах між наведенням різкості на найбільш поверхнево та глибоко лежачі волокна. Питому щільність нервових волокон (P) вираховували за формулою:

$$P(1/\text{мм}^2) = (n \times 106)/(h \times l),$$

де n — підрахована кількість нервових волокон, h — товщина зрізу в мікрометрах, l — довжина відрізка застосованої лінії сіточки в мікрометрах.

Ступінь впорядкування регенеруючих нервових волокон оцінювали шляхом визначення середнього кута відхилення аксонів від поздовжньої осі нерва за допомогою стандартної окулярної сітки, що містить вертикальні та горизонтальні лінії. Перша вертикальна лінія, що застосовується як вісь ординат суміщається із досліджуваною ділянкою в якій визначається впорядкованість аксонів. Обирається не менш ніж третя знизу горизонтальна лінія, що приймається за вісь абсцис. Оцінку виконують в першому та четвертому

квадрантах декартової системи координат послідовно зміщуючи нульову точку системи координат із аксонами, що потрапили в зріз.

Умовні лінії, що проходять через кути шести квадратів сіточки найближчих до нульової точки системи координат ділять площину препарату співставлену із сіткою на вісім секторів по $22,5^\circ$ кожен. В межах кожного сектору визначення орієнтації аксонів виконують по трьохбальній системі. Якщо аксон займає третину сектору, що є найближчим до вісі абсцис — 1,4,7 або 10 балів, середню третину — 2,5,8 або 11 балів, найбільш віддалену третину — 3,6,9 або 12 балів (відповідно для 1,2,3 та 4 секторів). Таким чином, оцінка орієнтації осьових циліндрів виконується по 12-бальній системі для кожного квадранту. Кожен бал відповідає $7,5^\circ$. Після отримання цифрових даних виконується конвертація в градуси та статичний аналіз отриманих даних.

Кількість тварин **групи 1**, котрим здійснювали ЕНМГ станом на 30-ту, 90-ту та 150-ту добу експерименту склала, відповідно $n=7$, $n=5$ і $n=12$ особин, для **групи 2** — $n=5$, $n=5$ і $n=12$ особин, для **групи 3** (лише станом на 150-ту добу) — $n=8$ особин, для **групи 4** (лише станом на 150-ту добу) — $n=4$ особини. **Група 5** — інтактних тварин, залучених до ЕНМГ- та патогістологічного дослідження, включала $n=5$ особин.

2.6. Статистична обробка первинних цифрових даних

Статистичну обробку цифрових даних функціонально-поведінкового дослідження здійснювали за допомогою програмних пакетів STATISTICA 10.0 і SPSS Statistics Base v.22 (IBM, США) на персональному комп'ютері. Усереднені значення SFI у порівнюваних вибірках представляли у вигляді $(M \pm m)$, де M — середнє значення величини, m — стандартна похибка середнього значення величини.

Різницю усереднених значень SFI експериментальних груп оцінювали за допомогою U-тесту Манна-Уїтні (*Mann-Whitney U-test*), різницю між значеннями на різних термінах спостереження у межах групи 2 — парним тестом Уїлкоксона (*Wilcoxon matched pairs test*), у межах групи 3 — за допомогою U-тесту Манна-Уїтні.

Під час аналізу результатів ЕНМГ-дослідження у кожній із вибірок проводили перевірку на нормальність розподілу змінної за допомогою тесту Шапіро-Уїлка (*Shapiro-Wilk test*), у випадку нормального розподілу величини достовірність різниці між середніми показниками вибірок встановлювали за допомогою t-тесту Стюдента (*Student's t-test*); у інших випадках — за допомогою U-тесту Мана-Уїтні.

Морфометричні дані аналізували за допомогою пакету SPSS Statistics Base v.22 (ІВМ, США). Для визначення характеристики розподілу значень використовували критерій Колмогорова-Смирнова. Множинні порівняння у межах кожної із груп здійснювали методом однофакторного дисперсійного аналізу (analysis of variance, ANOVA) за критерієм Шефе (Scheffé), для з'ясування достовірності різниці значень на різних термінах експерименту у кожній із груп — тест Краскела-Уоліса (Kruskal–Wallis H-test) і дисперсійний аналіз для множинних порівнянь Дана (Dunn-test), для порівняння кількісних параметрів регенерації між групами — U-тест Манна-Уїтні.

У всіх випадках різницю між порівнюваними вибірками значень вважали значущою, якщо ймовірність нульової гіпотези була меншою 0,05 ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРОЗВАРНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ ТРАВМОВАНОГО СІДНИЧОГО НЕРВА ЩУРА ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Ефективність зварного з'єднання кукс перетнутого сідничого нерва за результатами функціонально-анатомічного дослідження

У всіх експериментальних групах станом на 30-ту, 90-ту і 150-ту добу розподіл значень SFI не відрізнявся від нормального (тест Шапіро-Уїлка, $p < 0,01$).

Протягом усього періоду спостереження значення SFI (табл. 3.1) **групи 1** та **групи 2** істотно не відрізнялися ($p > 0,05$; U-тест Манна-Уїтні, тест Краскела-Уоліса, критерій Дана), що свідчить про однакову результативність відновлення функції нерва у випадку класичної нейрорафії та зварного з'єднання.

Таблиця 3.1 — Середні значення SFI у експериментальних групах на різних термінах спостереження

Експериментальні групи	Значення SFI на різних термінах після моделювання травми		
	1 міс.	3 міс.	5 міс.
група 1	-53,2±4,6	-33,6±2,6	-24±5,7
група 2	-41,6±3,7	-33,2±4,4	-21,3±1,2
група 3	-79,3±3,8	-75±2,9	-73,2±5,4
група 4	-6	-5	-4

Протягом усього періоду спостереження середні значення SFI груп 1 і 2 суттєво переважали значення групи 3 ($p=0,008$ — U-тест Мана-Уїтні; $p<0,01$ — тест Краскела-Уоліса, критерій Дана).

Порівняльний аналіз значень SFI у групах 1 і 2 впродовж усього періоду спостереження виявив істотну різницю динаміки відновного процесу.

Так, достовірну різницю індексу у групі 1 виявляли при порівнянні значень через 1 ($-53,2\pm 4,6$) та 3 ($-33,6\pm 2,6$) міс після моделювання травми ($p=0,008$; U-тест Манна-Уїтні). Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) за критерієм Шефе виявив значущу ($p<0,05$) різницю середніх значень SFI у групі 1 станом на 30-ту й 90-ту добу, а також станом на 30-ту й 150-ту добу. Протягом 3–5-го місяця спостереження зміни значень індексу виявилися незначущими ($p=0,235$; U-тест Манна-Уїтні).

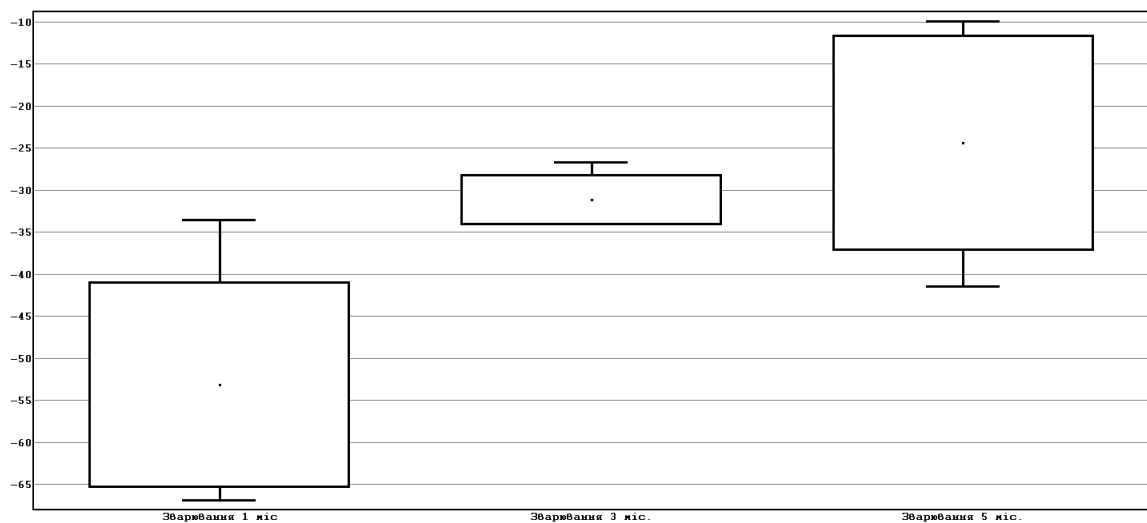


Рисунок 3.1 — Інтервальна оцінка середніх значень показників SFI тварин групи 1 через 1, 3 і 5 міс. Наведено середнє значення, помилка середнього і 95% довірчого інтервалу середнього

У групі 2 достовірну різницю виявляли між значеннями SFI наприкінці 3-го ($-33,2\pm 4,4$) та 5-го ($-21,3\pm 1,2$) місяця ($p=0,043$; парний тест Уїлкоксона), між

значеннями наприкінці 1-го ($-41,6 \pm 3,9$) та 3-го місяців — не виявили ($p=0,345$; парний тест Уїлкоксона), Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) за критерієм Шефе виявив значущу ($p < 0,05$) різницю середніх значень SFI у **групі 2** станом на 30-ту й 150-ту добу, тоді як станом на 30-ту й 90-ту добу, а також станом на 90-ту й 150-ту добу значення індексу відрізнялися не суттєво ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про позитивну динаміку функції ушкодженого нерва у **групі 2** у період між 1-им і 5-им місяцями.

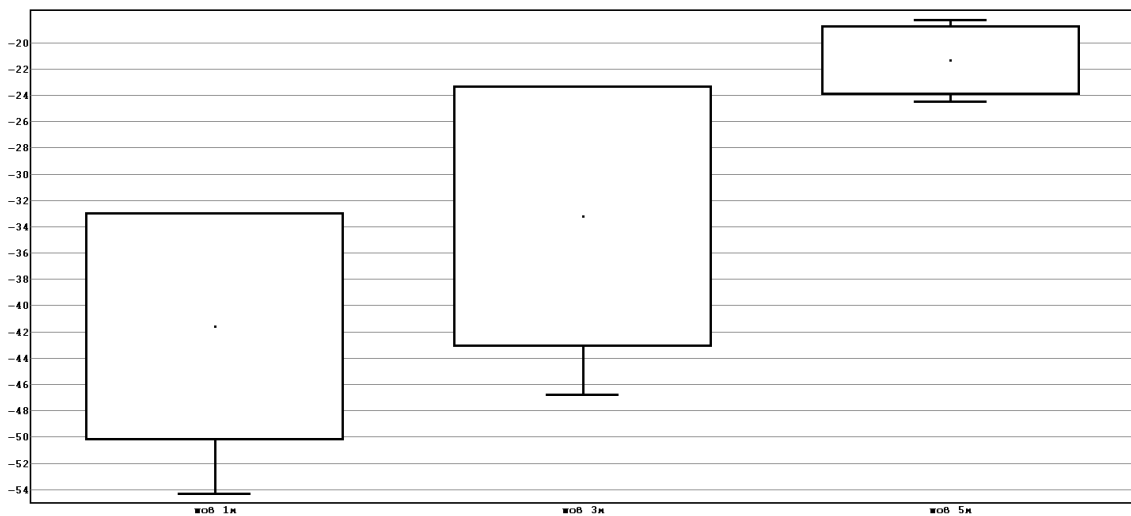


Рисунок 3.2 — Інтервальна оцінка середніх значень показників SFI тварин **групи 2** через 1, 3 і 5 міс. Наведено середнє значення, помилка середнього і 95% довірчого інтервалу середнього

У відсотковому виразі збільшення середнього значення SFI між 30-ю та 90-ю добою у **групі 1** і **групі 2** складало, відповідно, 35 % та 19 %, між 90-ю та 150-ю добою — 19 % та 36 %.

Отже, результативність зварного з'єднання не відрізняється від епіневральної нейрорафії. Значимий регенераційний приріст SFI паретичної кінцівки у випадку зварного з'єднання припадає на перші 3 міс післятравматичного періоду, у випадку епіневральної нейрорафії — на 3–5-ий міс.

Ці висновки підтверджуються результатами порівняння середніх значень SFI у групі 1 та 2 й у групі 4 (несправжньооперованих тварин).

Так, при порівнянні середніх значень SFI групи 1 та групи 4 (табл. 3.2) статистично значущу різницю виявляли лише станом на 30-ту добу ($p < 0,01$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана; U-тест Мана-Уїтні).

Таблиця 3.2 — Порівняльна оцінка середнього значення SFI групи 1 та групи 4 на різних термінах спостереження

Термін після операції	Середнє значення SFI, $\bar{X} \pm m$	
	група 1	група 4
30-та доба (n=7)	$-53,2 \pm 4,6^*$	$-5,3 \pm 1,9$
90-та доба (n=5)	$-34,2 \pm 3,1$	
150-та доба (n=5)	$-24,4 \pm 5,7$	

Примітка: * — відмінність статистично значуща ($p < 0,05$).

При порівнянні середніх значень SFI групи 2 та групи 4 (табл. 3.3) статистично значущу різницю виявляли станом на 30-ту та 90-ту добу ($p < 0,01$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана; U-тест Мана-Уїтні).

Таблиця 3.3 — Порівняльна оцінка середнього значення SFI групи 2 та групи 4 на різних термінах спостереження

Термін після операції	Середнє значення SFI, $\bar{X} \pm m$	
	група 2	група 4
30-та доба (n=7)	-41,6±3,9*	-5,3±1,9
90-та доба (n=5)	-33,2±4,4*	
150-та доба (n=5)	-21,3±1,2	

Примітка: * — відмінність статистично значуща ($p < 0,05$).

Іншими словами, функціонально-анатомічний показник у випадку зварного з'єднання сягає референтних значень (псевдооперованих тварин) протягом 2–3-го місяця спостереження, у випадку епіневральної нейрорафії — значно пізніше, протягом 4–5-го місяця.

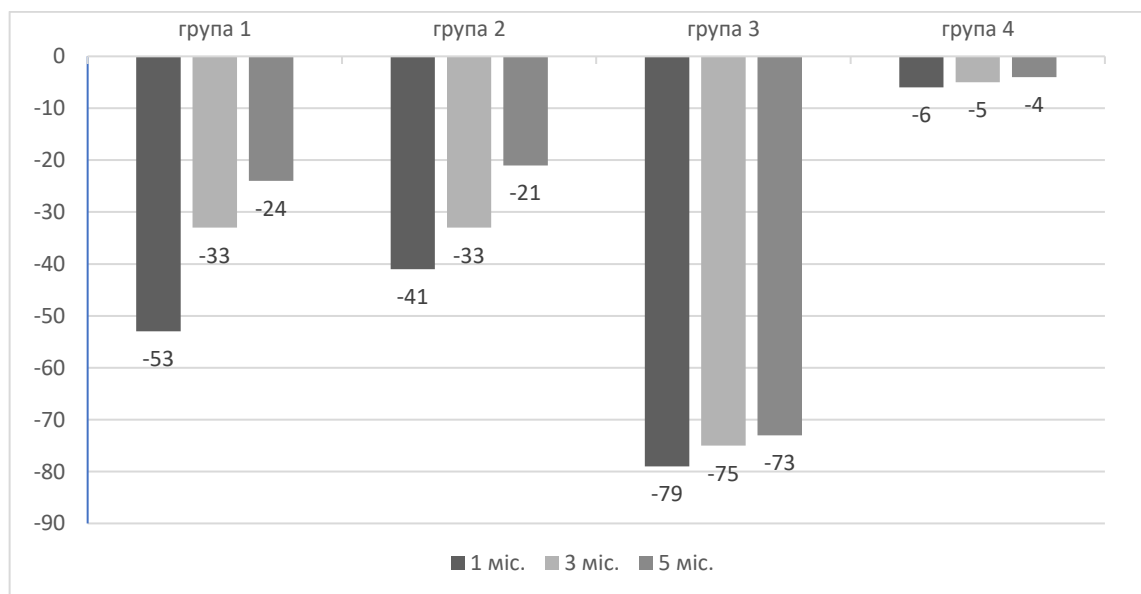


Рисунок 3.3 — Динаміка середніх значень SFI у експериментальних групах протягом загального періоду спостереження.

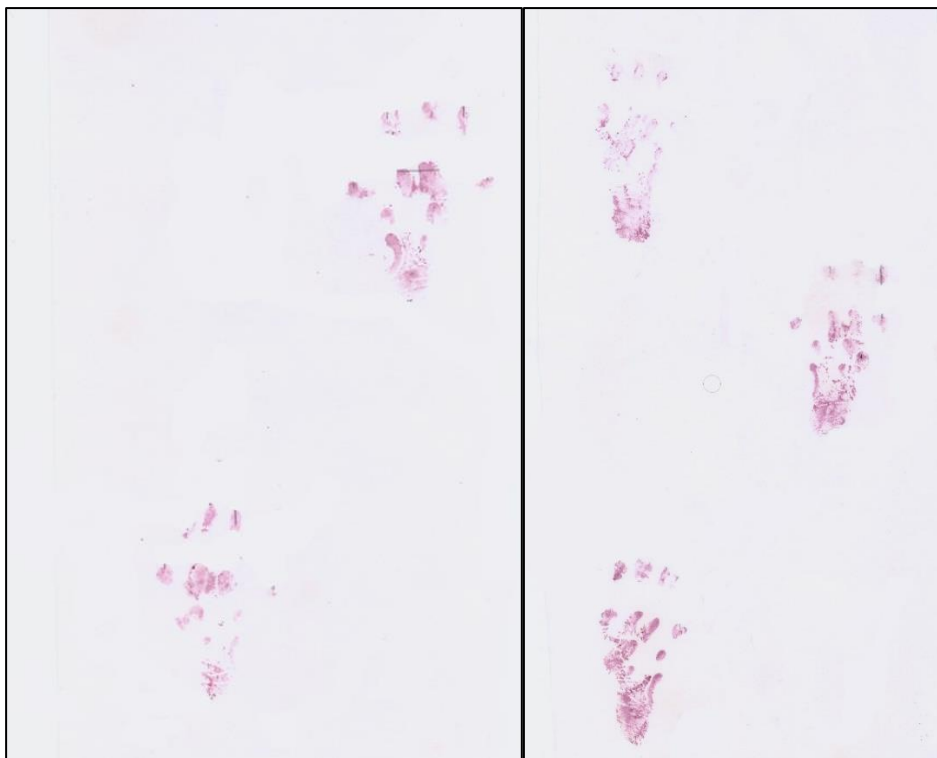


Рисунок 3.4 — Відбитки стоп тварини **групи 1 (А)** та групи **2 (Б)** через 5 міс після оперативного втручання

Не зважаючи на однакову кінцеву ефективність обох порівнюваних методів відновлення анатомо-функціональної цілісності травмованого нерва можна стверджувати більш швидке відновлення функції нерва після виконання зварного з'єднання причому в об'ємі, достатньому для зникнення значущості різниці з групою псевдооперованих тварин.

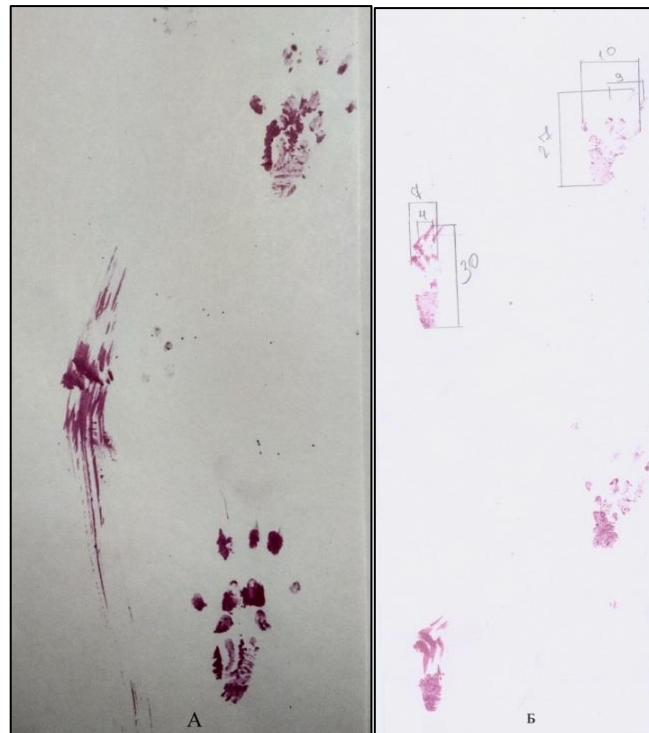


Рисунок 3.5 — Відбитки стоп тварини групи 3 через 3 (ліворуч) та 5 (парворуч) міс після оперативного втручання

Функціональна оцінка ступеню регенерації периферичного нерву застосовується у більшості експериментальних досліджень, що присвячені проблемам відновної нейрохірургії. Отримані результати в деякій мірі подібні із іншими дослідженнями, а саме, прослідковується незначна перевага при використанні безшовних методів у порівнянні із нейрорафією за функціональними результатами. У дослідженні при застосуванні калій-тітаніл-фосфатний (КТФ) лазер (532 nm) та CO₂ – лазеру для зварного з'єднання заднього великогомілкового нерву [275] функціональне дослідження виконувалося через 6 тижнів після операції. У попарних порівняннях для КТФ, CO₂ – лазеру, мікрошву отримано показники $92.4\% \pm 8.6\%$, $86.8\% \pm 11.2\%$, $84.5\% \pm 10.2\%$ відповідно від рівня інтактного нерву ($P > 0,05$). Також при порівнянні методів фібринового склеювання та мікрошву [276] не виявлено статистично значимої відмінності. Подібні результати отримано у дослідженні із застосуванням фібринового клею, шву та лазерного з'єднання [109]. Хоча

статистично значимої відмінності не виявлено, приріст функціонального індексу був у двічі в період від 8 до 16 тижнів із суттєвим переважанням при лазерному з'єднанні.

Ступінь відновлення функції має найбільше значення, що залежність від багатьох факторів. Типовим є зберігання функціонального дефіциту при задовільній регенерації нерву та м'язів за даними морфологічної верифікації [212, 277], що складає не менше ніж 51% у порівнянні із інтактною кінцівкою [277]. Однак, на відміну від більшості результатів ранніх термінів спостереження, більш високий ступінь відновлення функції спостерігається у віддалених термінах (90 – 180 днів) [278, 279]. Також значний функціональний приріст ($p < 0.05$) отримано у дослідженнях із застосуванням різного типу манжетів, котрими обгортали ділянку коаптації нерву [280]. Матеріали можуть бути різними для запобігання адгезії нерву із навколишніми тканинами полі-D-лактат [281], хітозанова плівка [282], колагенова манжета [283]. Підсумовуючи дані, можна зробити висновок, що відновлення функції є більш результативним при застосуванні безшовних методів коаптації нерву. Також є доцільним проведення досліджень із віддаленими термінами спостереження.

3.2. Ефективність зварного з'єднання кукс перетнутого сідничого нерва за результатами електронейроміографічного дослідження

3.2.1. Часова динаміка значень ЕНМГ-показників у експериментальних групах.

Розподіл індивідуальних значень досліджуваних ЕНМГ-показників у межах часових вибірок в основному не відповідав критеріям нормальності (тест Шапіро-Уїлка).

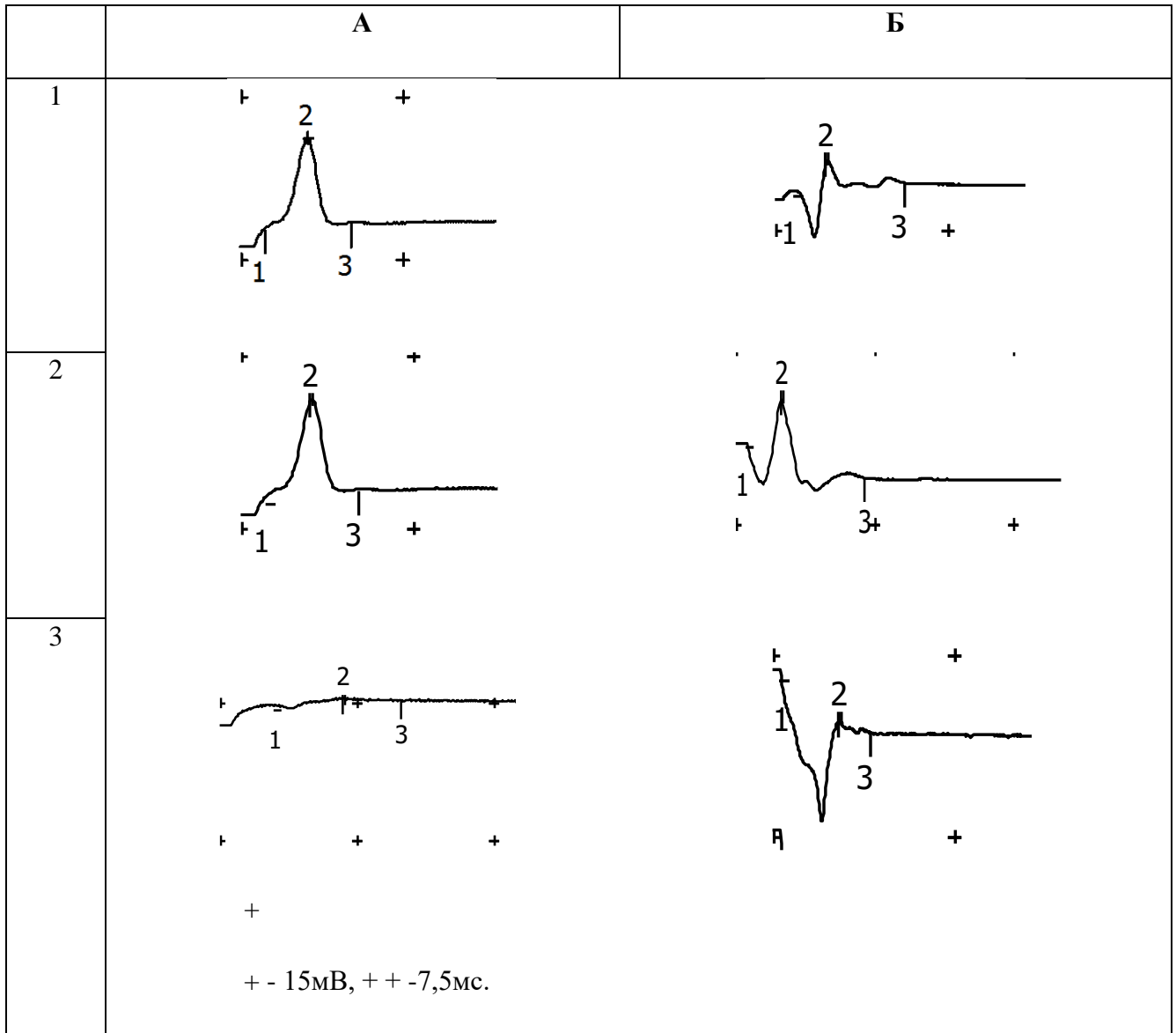


Рисунок 3.6 — Типові електронейроміограми, зареєстровані у литковому м'язі тварини групи 1, групи 2 і групи 3 (3) станом на 90-ту (А) та 150-ту (Б) добу спостереження

При порівнянні амплітуди М-відповіді травмованої кінцівки на тлі зварного з'єднання (*група 1*) та звичайного перетину (*група 3*) через 5 міс спостереження, попри фактичну перевагу показника, статистично значущу різницю не виявлено. Значення амплітуди М-відповіді значущо відрізнялися ($p < 0,05$; ANOVA) для **групи 1** та **3** на 30-ту та 150-ту добу спостереження. Суттєву відмінність між значеннями показника виявлено також і для **груп 2** і **3** станом на 30-ту та 90-ту добу спостереження ($p < 0,05$; ANOVA) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 — Усереднені значення ЕНМГ-показників у експериментальних групах на різних термінах спостереження ($M \pm SD$)

Група, термін спостереження, кількість тварин	Ліва кінцівка (травмована)			Права кінцівка (інтактна)		
	A, мВ	t, мс	U, м/с	A, мВ	t, мс	U, м/с
Група 1, 1 міс (n= 6)	13,3±3,8	1,7±0,2	17,2±1,6	25,4±3,7	1,8±0,2	18±1,3
Група 1, 3 міс (n= 8)	10,7±2,5	2,1±0,6	18,1±3,1	17,1±2,5	1,3±0,1	25,1±2,6
Група 1, 5 міс (n= 7)	17,3±2,7	1,2±0,1	23,1±1,8	22±3,6	1,1±0,1	25,3±2,5
Група 2, 1 міс (n= 5)	16,8±1,9	1,4±0,1	20,4±0,6	12,7±3	1,4±0,1	23,9±1,1
Група 2, 3 міс (n= 6)	12,7±3,1	1,4±0,1	20,3±2,1	4,9±0,1	1,1±0,1	25,7±2,4
Група 2, 5 міс (n= 7)	12,8±1,6	1,3±0,1	21,5±2,1	10,4±0,1	0,9±0,1	30,7±4,5
Група 3, 1 міс (n= 6)	2,1±0,2	1,29±0,1	10,6±0,6	12,7±3	1,1±0,1	21,3±0,5
Група 3, 3 міс (n= 8)	7,4±1,3	2,0±0,6	18,7±3,3	13,9±2,3	1,1±0,1	24,5±2,6
Група 3, 5 міс (n= 10)	14,4±2,5	1,1±0,1	21,0±1,6	22,0±4,3	1,1±0,1	25,0±2,9
Група 4, 5 міс (n= 6)	13,7±0,5	0,9±0,1	29,3±1,7	14±0,6	0,9±0,1	29,7±2

Найвищі значення латентного періоду реєстрації М-відповіді станом на 30-ту добу спостереження спостерігали у **групі 3**, меншими — у **групах 1, 2 і 5**. Найменші значення показника виявляли для **групи 3** на 150-ту добу спостереження, а також для **групи 5**.

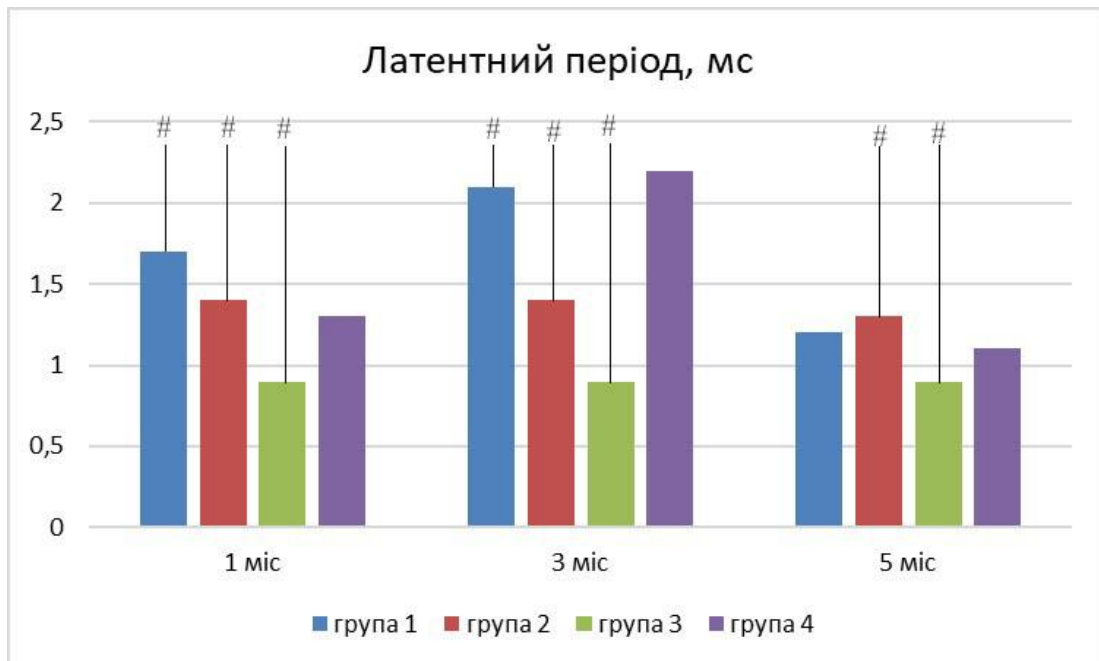


Рисунок 3.7 — Середні значення латентного періоду реєстрації М-відповіді у вибірках експериментальних груп на різних термінах спостереження

** Примітка: різниця зі значенням показника у **групі 4** (*псевдооперованих тварин*) значуща — $p < 0,05$; ANOVA

Значення латентного періоду реєстрації М-відповіді у оперованій кінцівці у **групах 1, 2 і 5** протягом усього періоду спостереження відрізнялися несуттєво ($p > 0,05$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана). При порівнянні значень показника між **групами 1 і 3** значущу різницю виявлено станом на 150-ту добу спостереження ($p < 0,01$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана). При порівнянні значень показника між **групами 1 і 4** суттєву різницю виявлено станом на 30-ту та 90-ту добу ($p < 0,01$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана). Для **груп 2 і 3**

значення показника суттєво відрізнялися протягом усього періоду спостереження ($p < 0,05$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана).

Різниця значень швидкості поширення збудження по травмованому нерву між **групою 1** і **групою 4** на усіх термінах спостереження незначуща ($p > 0,05$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана). Відсутня значуща різниця значень цього показника й між **групами 1** і **2** ($p > 0,05$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана) на усіх термінах спостереження. Значуща різниця показника виявлена для групи 1 і 3 на 150-ій добі спостереження ($p < 0,01$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана), а також для групи 2 і 3 на усіх термінах спостереження ($p < 0,01$; тест Краскела-Уоліса, критерій Дана). Загалом, значення швидкості поширення збудження виявилися прогнозовано найнижчими у **групі 3**, найвищими **групі 4**. При цьому у **групі 2** збільшення значень показника спостерігали лише протягом 1-го місяця експерименту, у всіх інших групах — протягом усього періоду експерименту.

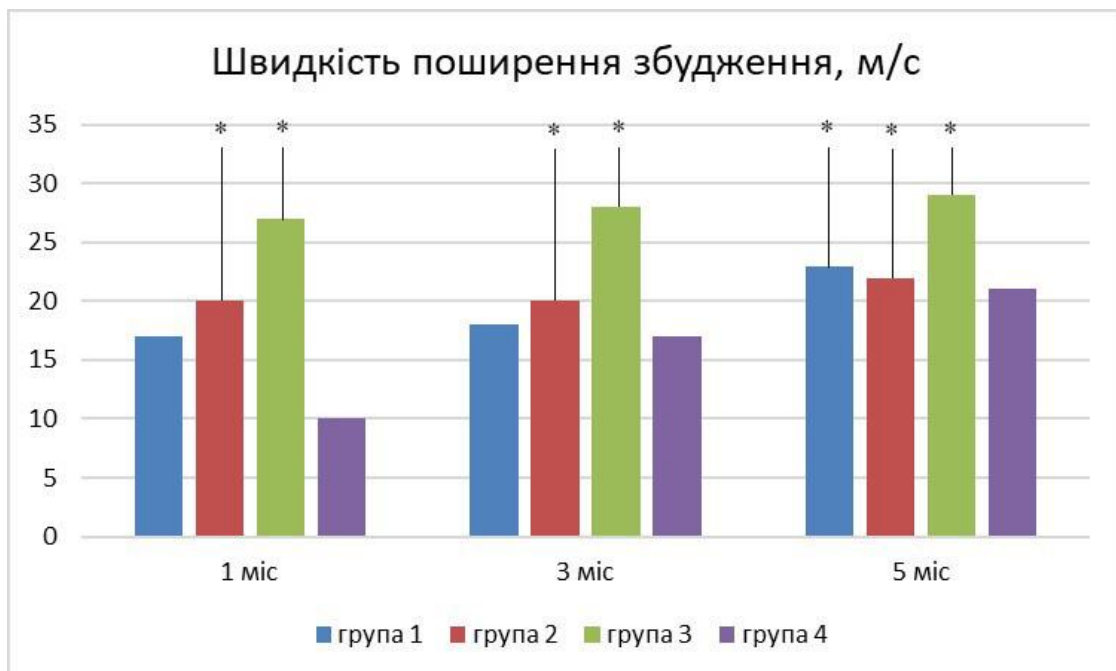


Рисунок 3.8 — Середні значення швидкості поширення збудження у вибірках експериментальних груп на різних термінах спостереження

** Примітка: різниця зі значенням показника у **групі 4** (псевдооперованих тварин) значуща

— $p < 0,05$; ANOVA

Дослідження результатів іншим непараметричним тестом у цілому підтверджує описану картину: серед ЕНМГ-показників травмованої кінцівки достовірну різницю виявлено при порівнянні амплітуди М-відповіді тварин **групи 1** та **групи 2** ($17,3 \pm 2,3$ мВ проти $8,4 \pm 0,9$ мВ, відповідно; $p=0,005$; *U-тест Мана-Уїтні*), а також тварин **групи 3** та **групи 2** ($14,4 \pm 2,5$ мВ проти $8,4 \pm 0,9$ мВ, відповідно; $p=0,038$; *U-тест Мана-Уїтні*) через 5 міс спостереження.

3.2.2. Часова динаміка значень ЕНМГ-показників та їх латералізація у тварин експериментальних груп.

Серед досліджуваних ЕНМГ-показників значущу зміну впродовж експерименту виявлено лише для амплітуди М-відповіді оперованої кінцівки тварин на тлі невротомії (**групи 3**): характерно дворазове збільшення показника з $7,4 \pm 1,3$ мВ до $14,4 \pm 2,5$ мВ ($p=0,024$; *U-тест Мана-Уїтні*).

При порівнянні значень ЕНМГ-показників обох задніх кінцівок тварин кожної експериментальної групи на зазначених термінах спостереження статистично значущу різницю виявлено для амплітуди М-відповіді тварин **групи 1** через 3 міс спостереження ($p=0,042$; *парний тест Уїлкоксона*), для латентного періоду реєстрації М-відповіді та швидкості проведення збудження тварин **групи 2** через 3 міс ($p=0,028$ та $p=0,028$; *парний тест Уїлкоксона*).

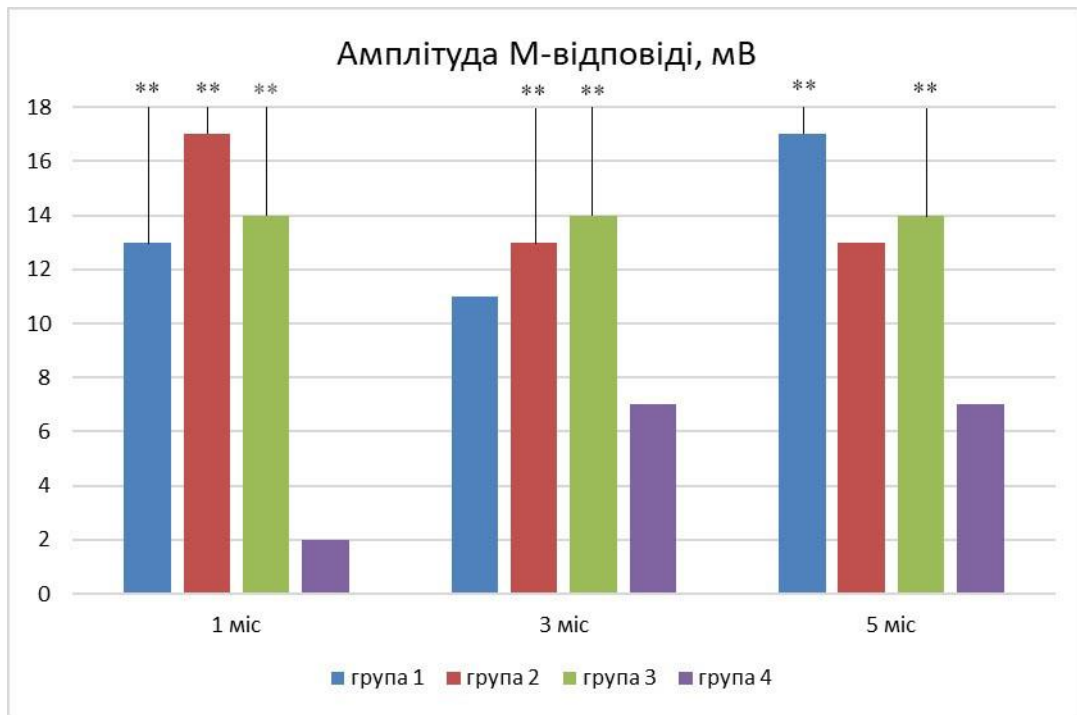


Рисунок 3.9 — Середні значення амплітуди М-відповіді у вибірках експериментальних груп на різних термінах спостереження

** Примітка: різниця зі значенням показника у **групі 4** (псевдооперованих тварин) значуща — $p < 0,05$; ANOVA

Значущу контрлатеральну різницю виявлено й для усіх реєстрованих ЕНМГ-показників тварин **групи 2** через 5 міс спостереження ($p = 0,043$, $p = 0,018$ та $p = 0,042$; парний тест Уїлкоксона).

Для тварин **групи 3** на жодному з термінів для жодного з реєстрованих ЕНМГ-показників достовірної латералізації не виявлено.

Цікаві результати отримано й при дослідженні ЕНМГ-показників інтактних кінцівок тварин експериментальних груп. При порівнянні значень ЕНМГ-показників інтактних кінцівок виявлено статистично значущу перевагу амплітуди М-відповіді тварин **групи 1** над показником **групи 2** через 5 міс спостереження ($22,0 \pm 3,6$ мВ проти $10,0 \pm 1,2$ мВ; $p = 0,012$; U-тест Мана-Уїтні), а також перевагу амплітуди М-відповіді тварин **групи 3** над показником **групи 2** на аналогічному терміні спостереження ($22,0 \pm 4,3$ мВ проти $10,0 \pm 1,2$ мВ; $p = 0,022$; U-тест Мана-Уїтні).

3.2.3. Узагальнення й інтерпретація результатів ЕНМГ-дослідження.

Наявність високих значень показників амплітуди М-відповіді **групи 3** через 5 міс спостереження може свідчити про успішну реінервацію досліджуваного м'яза терміналями інтактних нервових стовбурів — гілок сідничого нерва, відгалужених вище зони перетину, або гілок інших магістральних нервових стовбурів задньої кінцівки. Низькі значення амплітуди М-відповіді тварин **групи 2** на аналогічному терміні спостереження свідчить про можливі відтерміновані ускладнення нейрорафії, наявність та з'ясування природи яких потребує додаткового патоморфологічного дослідження.

Отримані результати дали змогу спостерігати в динаміці зміни ЕНМГ показників сідничого нерва та провести порівняльний аналіз різних методів. Зварне з'єднання за деякими ЕНМГ-показниками більш результативне, ніж традиційна нейрорафія; латералізація амплітуди М-відповіді литкового м'яза після зварного з'єднання кукс сідничого нерва, на відміну від нейрорафії, тимчасова й підтверджує це припущення. Відсутність латералізації ЕНМГ-показників через 3 та 5 міс після виконання невротомії сідничого нерва на фоні високих значень амплітуди М-відповіді через 5 міс спостереження може свідчити про реінервацію досліджуваного м'яза терміналями інтактних нервових стовбурів.

У дослідженні із використанням склеювання кінців нерву [277], як безшовного методу з'єднання, отримано дані за результатами проведеної електронейроміографії у групі шву нерву — $7 \pm 4,5$ мВ, групі склеювання — $8 \pm 5,4$ мВ, інтактних — $23 \pm 6,5$ мВ. Латентний період складав: у групі шву нерву — 2.59 мс, групі склеювання — 2.66 мс, інтактних — 1.39 мс. Статистично значимої відмінності не виявлено між групами оперованих. У іншому дослідженні із використанням склеювання, накладення шву та комбінації цих методів [284] отримано близькі результати, але із вищими показниками латенції в основній експериментальній групі. Основною відмінністю було те, що у дослідженні [284] проводилося спостереження 24 тиж., що суттєво переважало терміни [277] інших експериментів. Величина латентного періоду

електронеуроміографії залежить від швидкості проведення імпульсу, що визначається ступенем мієлінізації нервових волокон. Амплітуда в свою чергу залежить від кількості м'язових волокон. Тому, вибір терміну спостереження у більшості досліджень 60 діб передбачає проростання нервових волокон через ушкодження із досягненням таргетного м'язу [277]. Для досягнення ступеню максимальної мієлінізації після відновної операції потребується значно більший термін спостереження.

Епіневральна нейрорафія забезпечує надійну реінервацію, проте в довгостроковій перспективі поступається ефективністю зварному з'єднанню.

Висновки до розділу 3.

1. Кількаточкове епіневральне зварне з'єднання забезпечує надійну асоціацію кукс перетнутого нерва, ефективність якої за індексом SFI не відрізняється від традиційної нейрорафії.
2. Значущий регенераційний приріст SFI паретичної кінцівки на тлі зварного з'єднання припадає на перші 3 міс, у випадку нейрорафії — на 3–5-й місяць післятравматичного періоду.
3. Приріст SFI протягом перших трьох міс **групи 1** склав 35 %, у **групі 2** — 19 %.
4. Функціонально-анатомічний показник у випадку зварного з'єднання сягає значень псевдооперованих тварин протягом 2–3-го місяця спостереження, у випадку епіневральної нейрорафії — протягом 4–5-го місяця.
5. Відтворена модель перетину сідничого нерва з тимчасовим обмеженням рухливості кінцівки релевантна для оцінки ефективності відновного втручання із застосуванням ЕНМГ.

6. Електрозварне з'єднання забезпечує відновлення нерва, що характеризується більш високими показниками швидкості поширення збудження та амплітуди М-відповіді, ніж при нейрорафії на пізніх термінах.

7. Через 5 міс після виконання зварного з'єднання кукс сідничого нерва амплітуда М-відповіді паретичного литкового м'яза значущо перевищує аналогічний показник після виконання нейрорафії й несуттєво відрізняється від показника інтактної кінцівки.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРОЗВАРНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ ТРАВМОВАНОГО СІДНИЧОГО НЕРВА ЩУРА ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4.1. Ефективність зварного з'єднання кукс перетнутого сідничого нерва за результатами оглядового світлооптичного дослідження

4.1.1. Структурні особливості сідничого нерва щура на тлі його повного перетину.

Через 1 місяць після оперативного втручання у проксимальній куксі сідничого нерва тварин **групи 3** спостерігали ознаки висхідної дегенерації — зміна контуру нервових волокон відповідної кукси та частково їх фрагментація (рис. 4.1).

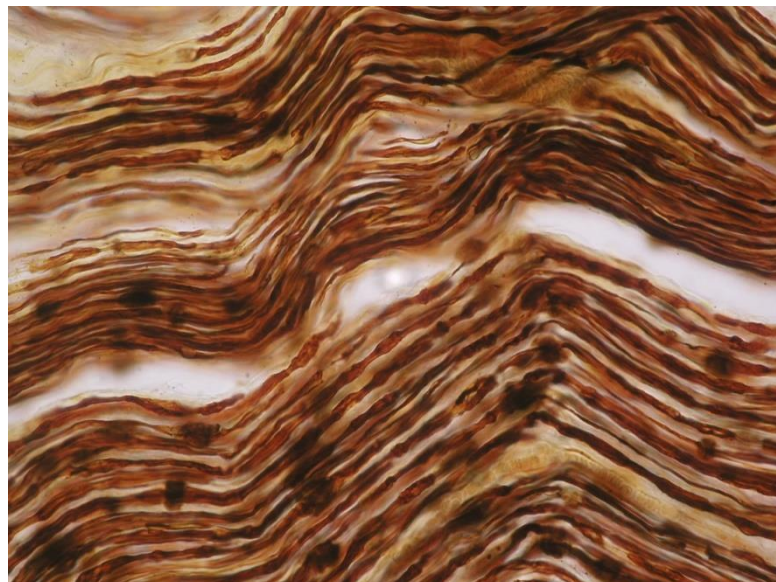


Рисунок 4.1 — Центральна частина сідничого нерва щура на 30-ту добу після оперативного втручання. Зміна контуру нервових волокон відповідної кукси та часткова їх фрагментація. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

У зоні перетину виявляли регенераційну неврому з вмістом тонких новоутворених аксонів, судин мікроциркуляторного русла та незрілої сполучної тканини. Кількість новоутворених аксонів регенераційної невроми мала, більшість з них орієнтовані хаотично (рис. 4.2).



Рисунок 4.2 — Регенераційна неврома сідничого нерва щура на 30-ту добу після його перетину. Хаотична орієнтація новоутворених аксонів. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

Об'єм сполучної тканини значний, структура — неоднорідна: наявні ділянки грубих скупчень колагенових волокон або безволокнисті, заповнені

клітинами зони. У дистальній куксі виявляли бюнгнерівські стрічки — вишиковані вздовж осі нерва шваноцити та невелику кількість тонких аксонів, що регенерують (рис. 4.3).

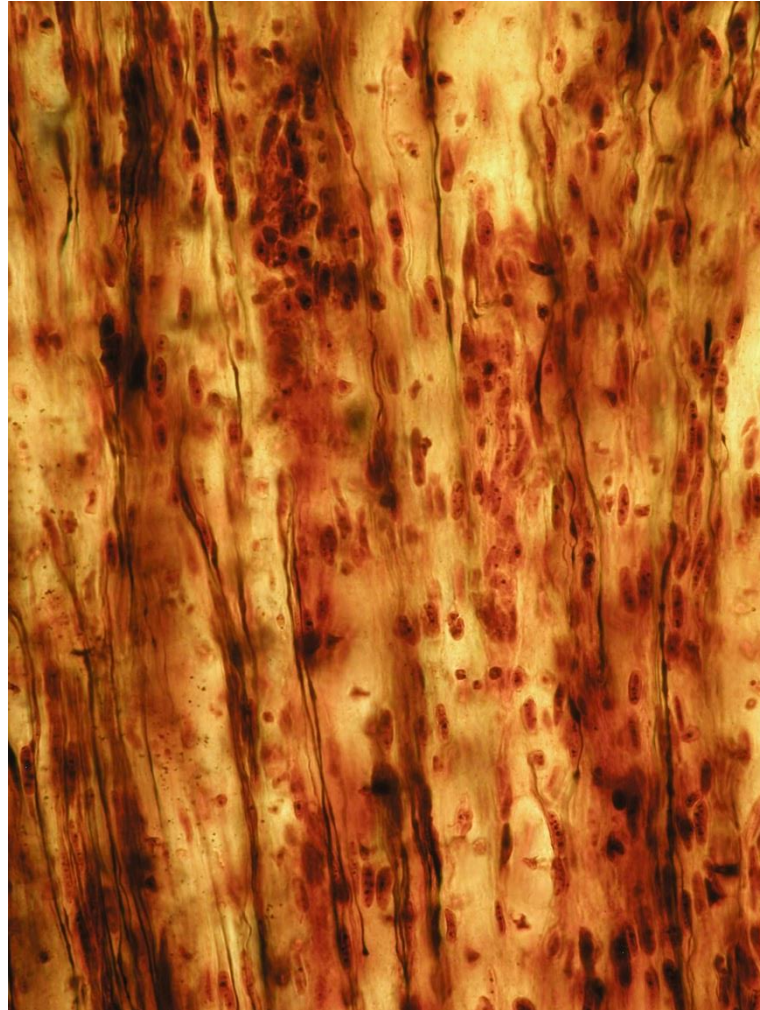


Рисунок 4.3 — Дистальна кукса сідничого нерва щура через 1 міс після його перетину. Поздовжньо розташовані шваноцити та невелике число тонких незрілих аксонів між ними. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

Через 3 міс після у проксимальній куксі сідничого нерва тварин **групи 3** спостерігали регрес ознак висхідної дегенерації, фрагментацію аксонів не виявляли (рис. 4.4).

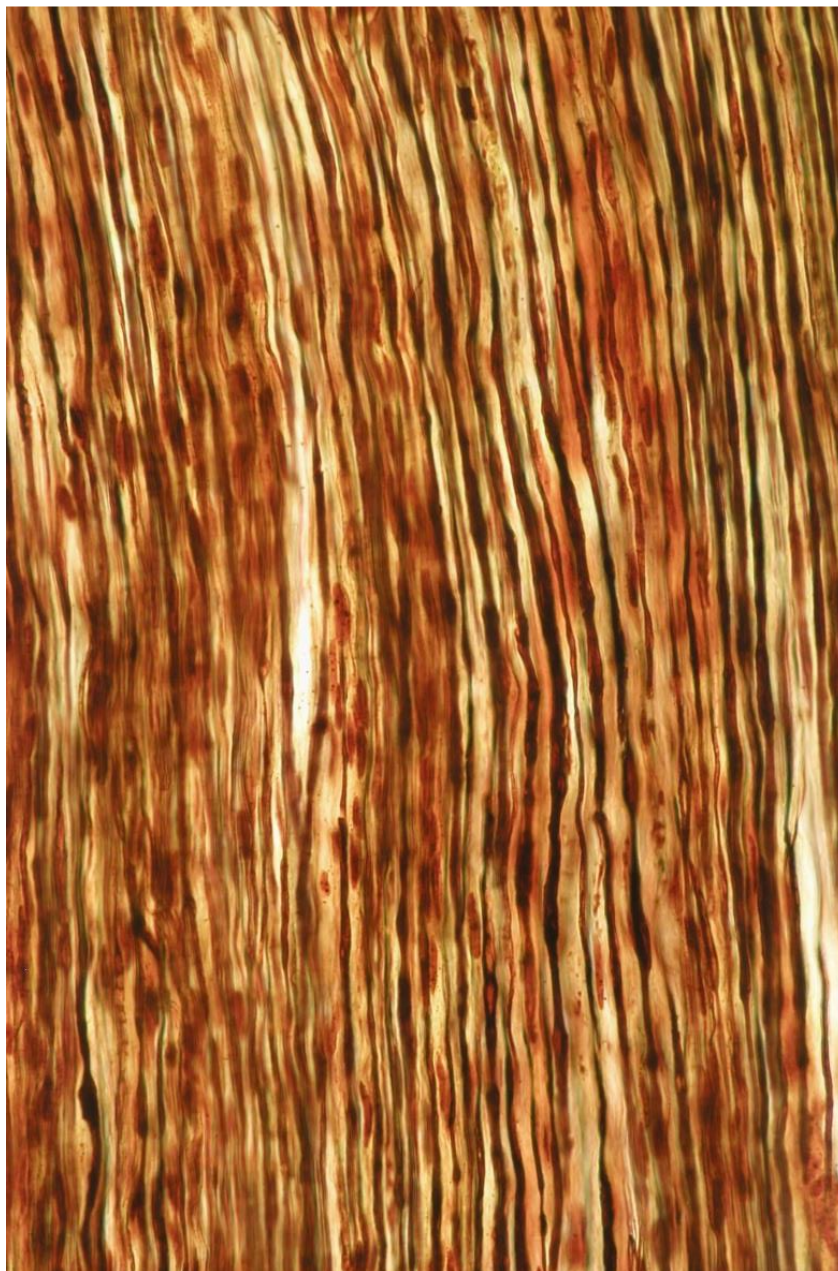


Рисунок 4.4 — Проксимальна кукса сідничого нерва щура через 3 міс після його перетину. Фрагментація аксонів відсутня. Імпрегнація нітратом срібла.

200× збільшення

У ділянці травми відмічали сформовану регенераційну неврому зі значим вмістом сполучнотканинного компоненту, хаотично розміщеними аксонами, що

регенерують, дезорієнтованими та викривленими у ділянках контакту зі сполучною тканиною (рис. 4.5).

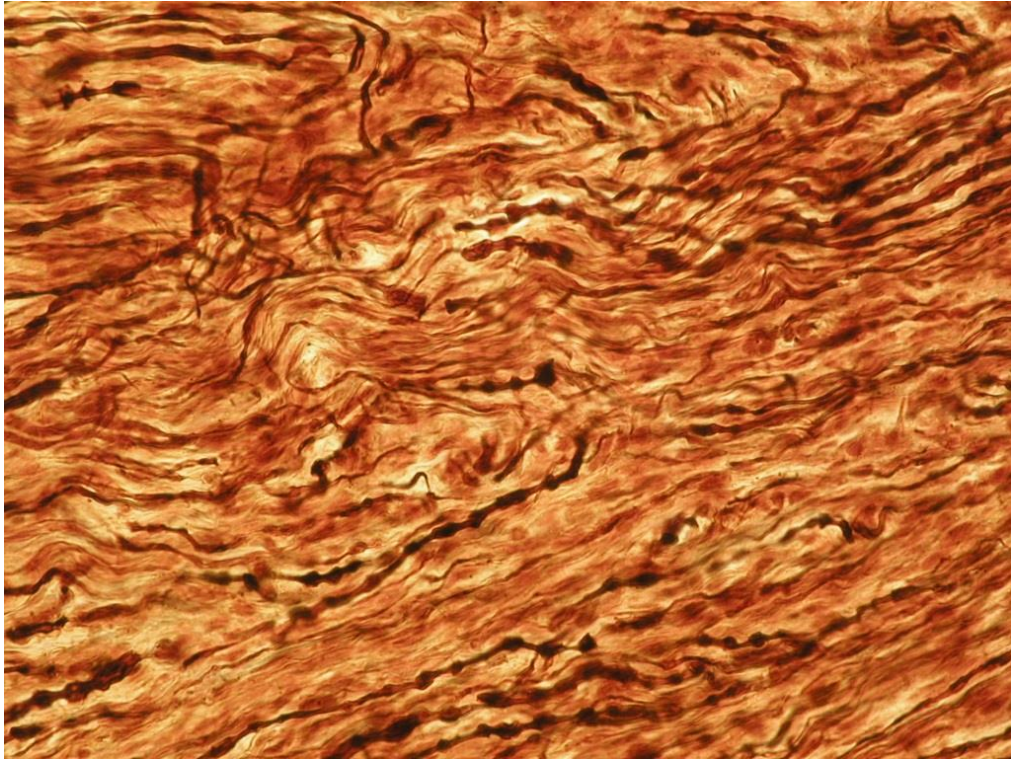


Рисунок 4.5 — Регенераційна неврома сідничого нерва щура через 3 міс після його перетину. Хаотичне розташування аксонів, що регенерують. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

У порівнянні з попереднім терміном кількість аксонів візуально більша, клітинний вміст сформованого сполучнотканинного матриксу мінімальний, представлений в основному фібробластами, у деяких ділянках — безклітинний, представлений товстими пучками колагенових волокон. Для дистальної кукси на цьому терміні характерне збільшення чисельності новоутворених аксонів, що перевищує у порівнянні із попереднім терміном за діаметром, розташованих нерівномірно; натомість кількість вільних шваноцитів у порівнянні з попереднім терміном виразно зменшена (рис. 4.6).

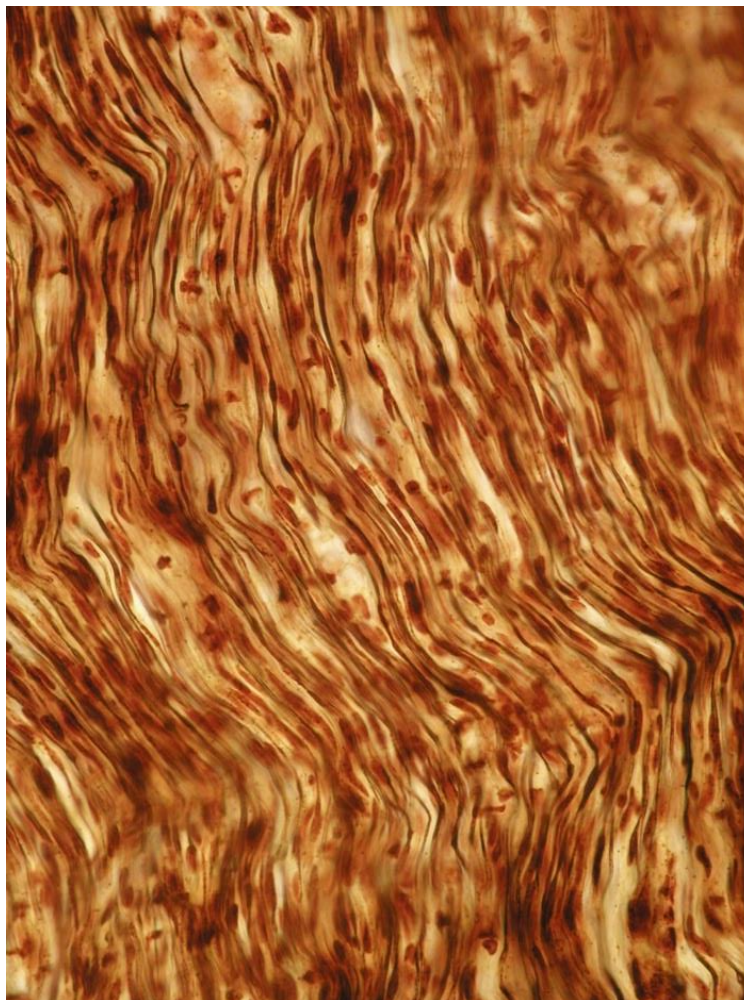


Рисунок 4.6 — Дистальна кукса сідничого нерва щура через 3 міс після його перетину. Нерівномірний просторовий розподіл аксонів у товщі кукси. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

Станом на 150-ту добу експерименту у проксимальній куксі сідничого нерва тварин **групи 3** ознаки висхідної дегенерації, зокрема фрагментація аксонів, практично відсутні. У товщі регенераційної невроми візуалізується значна кількість новоутворених аксонів, зазвичай відхилених від осі нерва, а також значний фібротичний компонент (рис. 4.7). Розвиток аксонального компоненту дистальної кукси аналогічний попередньому терміну спостереження, фракція вільних шаноцитів візуально бідніша. Нервові волокна дистальної кукси нерва на цьому терміні товщиною майже не відрізняються від

волокон проксимального відтинку, однак їх розподіл у речовині кукси виразно мозаїчний.

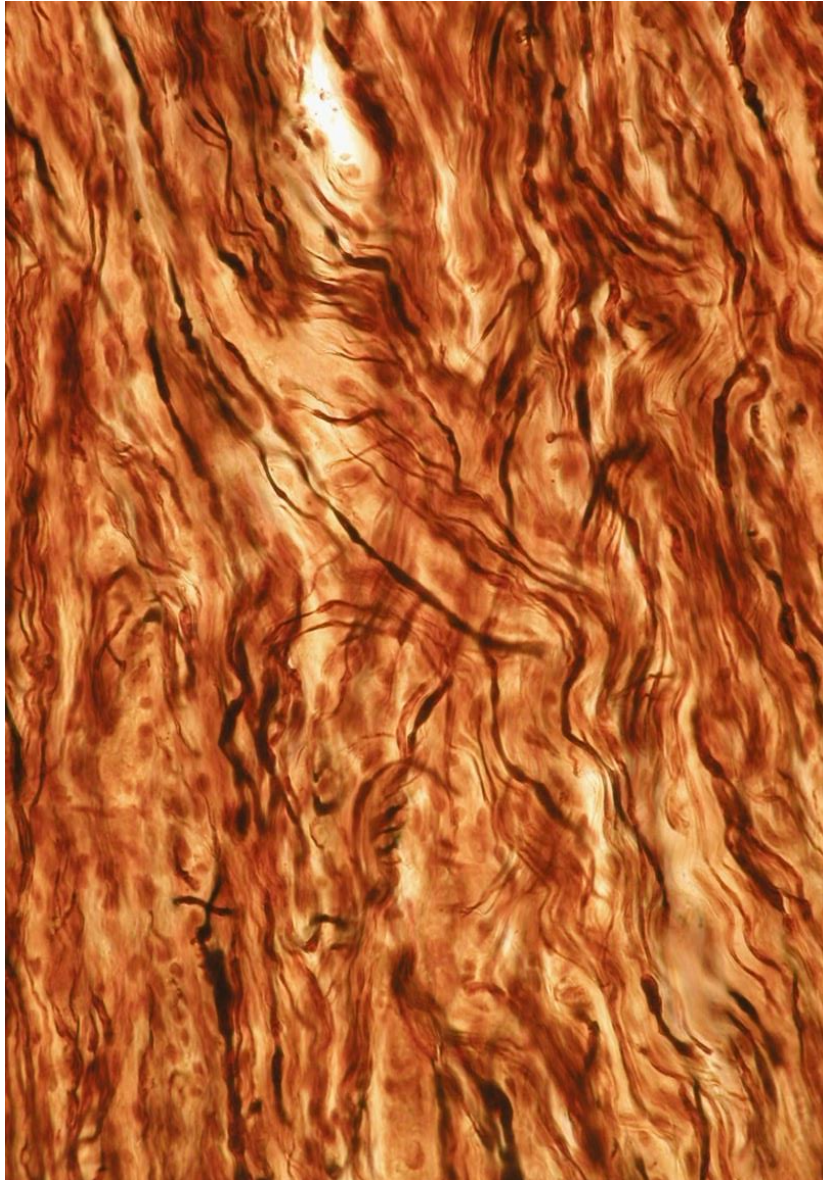


Рисунок 4.7 — Регенераційна неврома сідничого нерва щура через 5 міс після його перетину. Відхилення аксонів від поздовжній осі нерва. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

Таким чином, патогістологічна картина у тварин **групи 3** на зазначених термінах спостереження типова для травми периферичного нерва з усіма характерними морфологічними ознаками дегенераційного й регенераційного процесу, формуванням регенераційної, у випадку збереження травматичного

діастазу — патологічної невроми. Джерелом нервових волокон дистальної кукси можна вважати аксони проксимальної частини травмованого нерва лише за умови повної просторової асоціації обох частин ділянкою невроми.

4.1.2. Структурні особливості сідничого нерва щура на тлі його повного перетину й зварного з'єднання.

Через 1 місяць після оперативного втручання у проксимальній куксі сідничого нерва тварин **групи 1** спостерігали типові ознаки висхідної дегенерації, менш виражені, ніж у **групі 2** та **3**: обмеженішу зміну контуру нервових волокон та зміну їх імпрегнаційних властивостей (рис. 4.8).

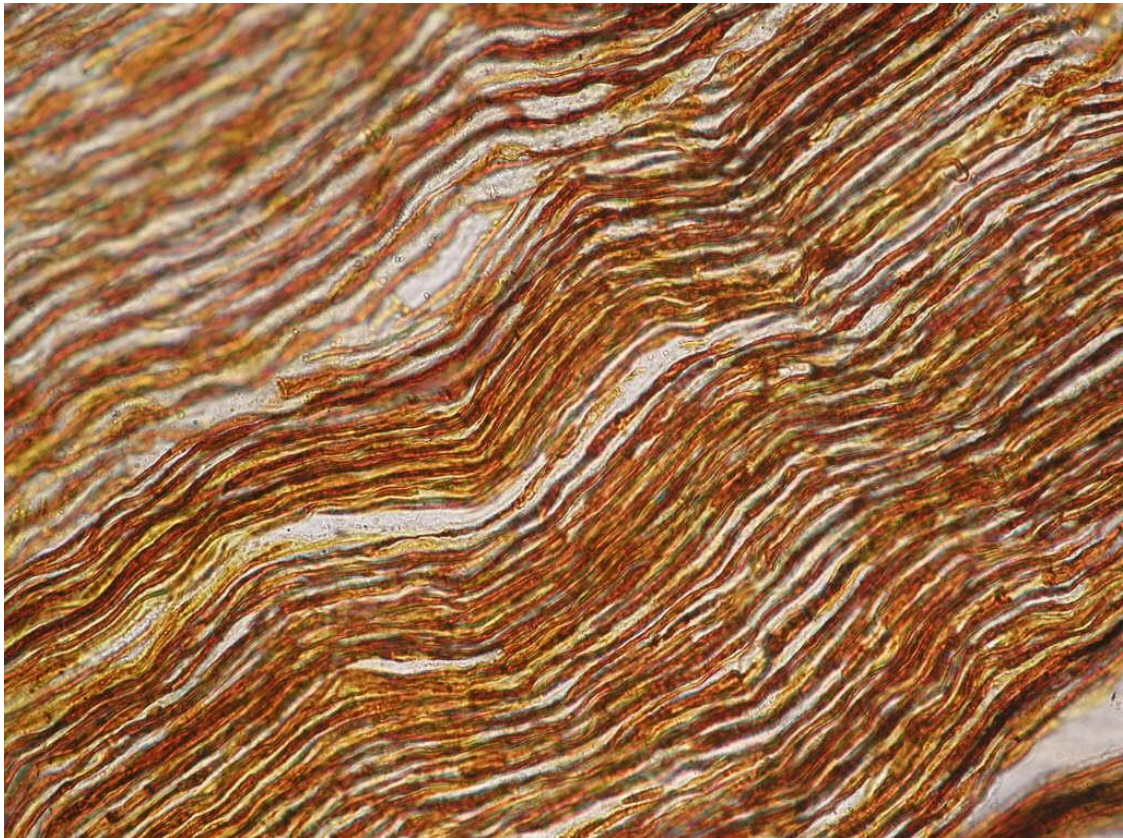


Рисунок 4.8 — Проксимальна ділянка сідничого нерва щура через 1 місяць після його перетину і зварного з'єднання. Зміна контуру нервових волокон.

Імпрегнація нітратом срібла. 200× збільшення

У ділянці травми та виконання зварного з'єднання виявляли регенераційну неврому з вмістом тонких аксонів, судин мікроциркуляторного русла та незрілої сполучної тканини. Представництво новоутворених аксонів регенераційної невроми у тварин цієї групи більш значиме, у **групі 2** та **3**, переважна їх кількість впорядковані вздовж осі нерва (рис. 4.9).

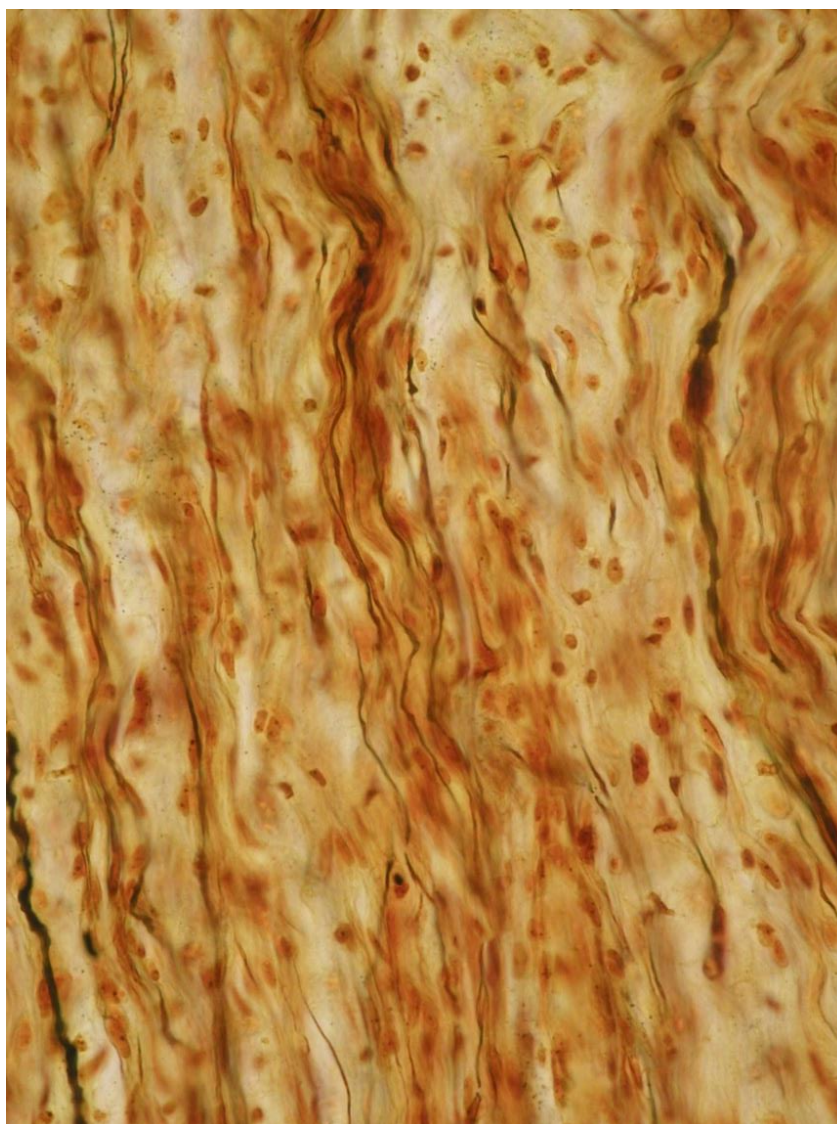


Рисунок 4.9 — Регенераційна неврома сідничого нерва щура через 1 місяць після його перетину і зварного з'єднання. Впорядкована орієнтація новоутворених аксонів. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

Сполучнотканинний компонент менш об'ємний, аніж у тварин **групи 2 та 3**, ділянки скупчень грубих колагенових волокон зустрічаються рідко. У речовині дистальної кукси спостерігали бюнгнерівські стрічки зі значним числом тонких новоутворених аксонів (рис. 4.10).

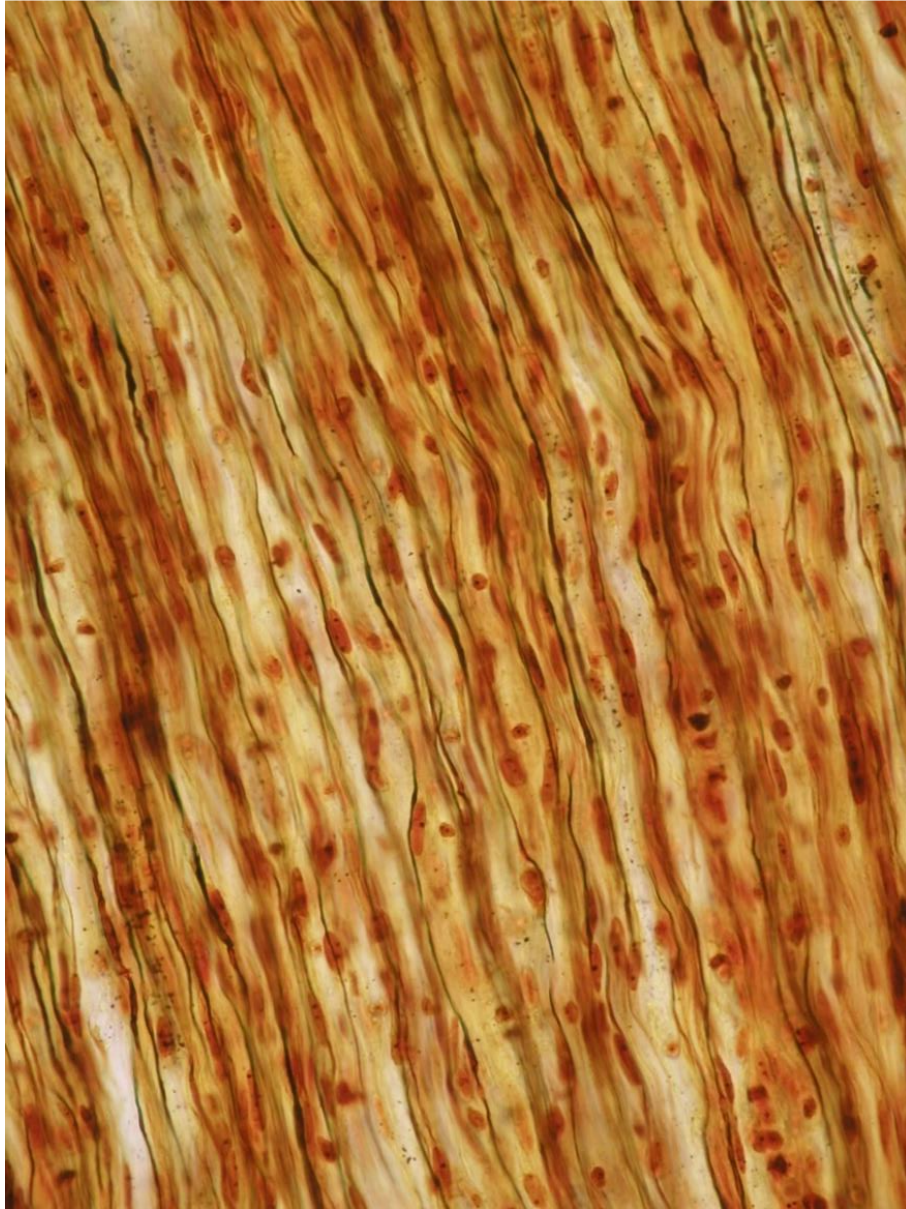


Рисунок 4.10 — Дистальна ділянка сідничого нерва щура через 1 місяць після його перетину і зварного з'єднання. Рівномірний розподіл новоутворених аксонів. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

Через 3 місяць після оперативного втручання у проксимальній куксі сідничого нерва тварин **групи 1** відмічали зменшення виразності морфологічних ознак висхідної дегенерації (рис. 4.11).

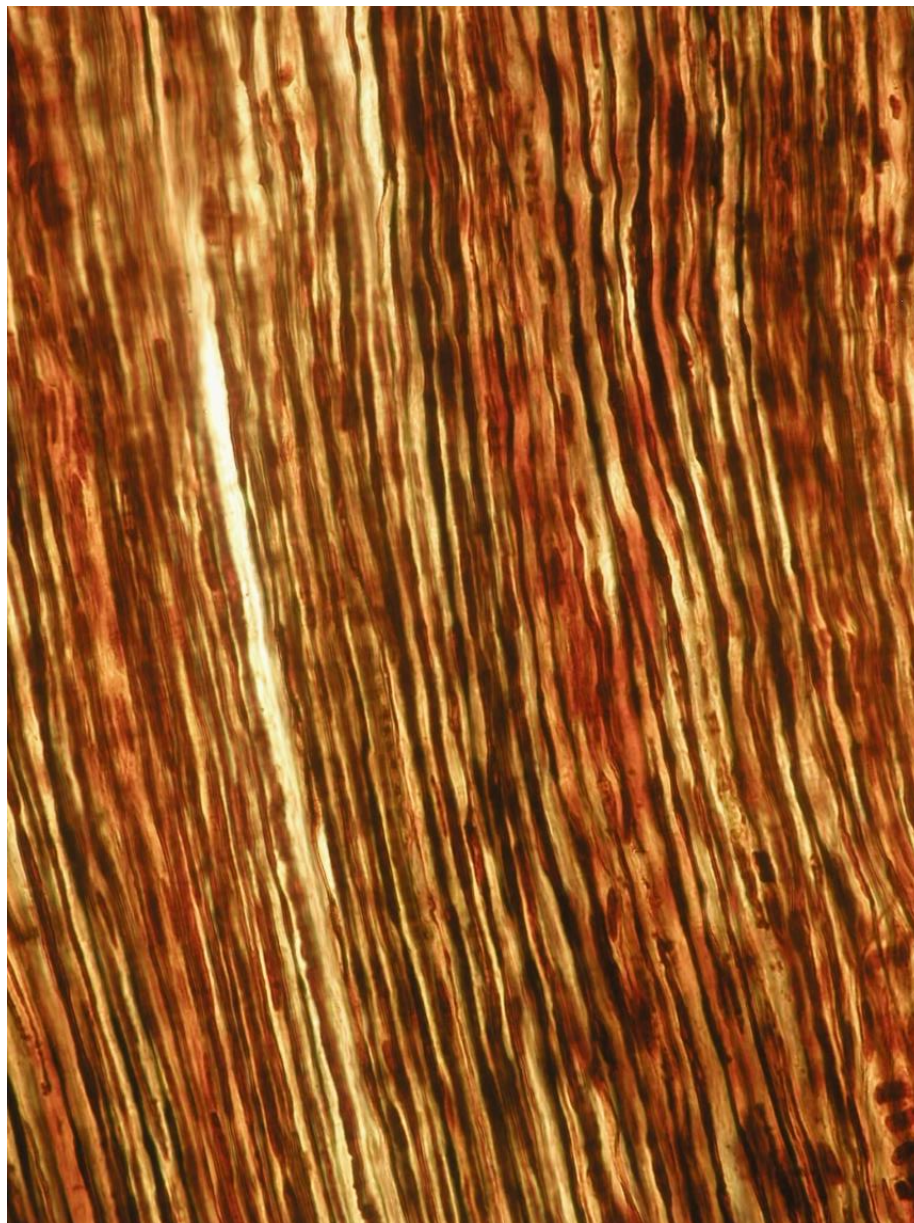


Рисунок 4.11 — Проксимальна ділянка сідничого нерва щура через 3 міс після його перетину і зварного з'єднання. Невиразна зміна імпрегнаційних властивостей. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

У ділянці перетину і виконання зварного з'єднання аксони розподілені у товщі регенераційної невроми практично рівномірно, вповні орієнтовані вздовж осі нерва (рис. 4.12), їх представництво численніше у порівнянні з **групами 2 та 3**, сполучнотканинний компонент бідніший.

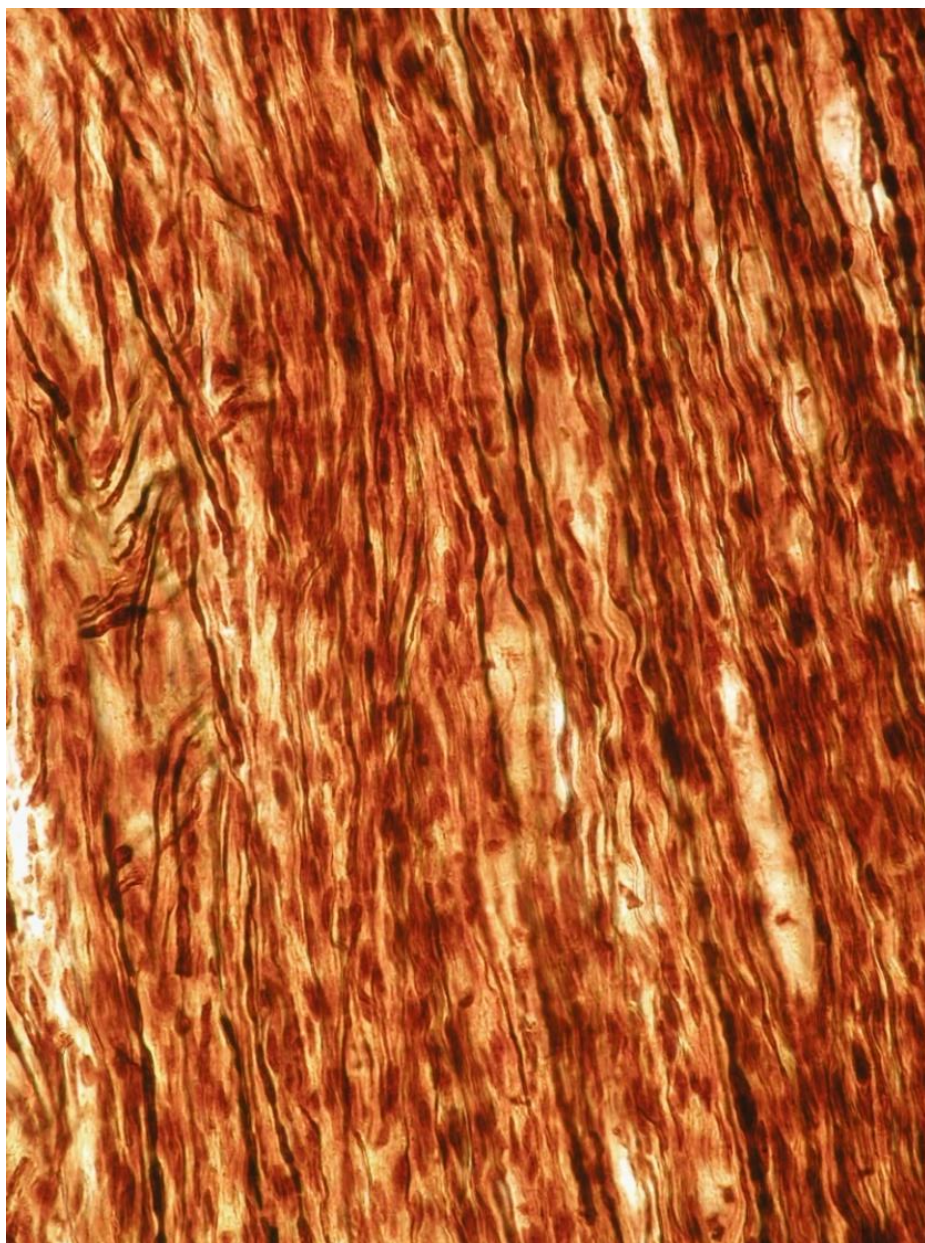


Рисунок 4.12 — Регенераційна неврома сідничого нерва щура через 3 міс після його перетину і зварного з'єднання. Рівномірне розташування аксонів, що регенерують. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

У дистальній куксі відмічали збільшення чисельності новоутворених аксонів, їх діаметру; розташування аксонів рівномірне, кількість вільних шваноцитів значно менша у порівнянні з попереднім терміном спостереження (рис. 4.13).



Рисунок 4.13 — Дистальна ділянка сідничого нерва щура через 3 міс після його перетину і зварного з'єднання. Аксони, що регенерують, розташовуються відносно рівномірно. Імпрегнація нітратом срібла. 200× збільшення

Патогістологічна картина у тварин групи станом на 150-ту добу у цілому аналогічна. У проксимальній куксі ознаки висхідної дегенерації практично відсутні, переважна більшість новоутворених аксонів регенераційної невроми впорядковані, орієнтовані вздовж осі нерва, сполучнотканинний компонент збіднений, ділянки фіброзу рідкісні. Представництво нервових волокон дистальної кукси найчисельніше з трьох порівнюваних груп, кількість вільних шваноцитів — мінімальна (рис. 4.14).

Загалом, патогістологічні ознаки регенераційного процесу на тлі зварного з'єднання найсприятливіша, станом на 150-ту добу експерименту калібр та кількість нервових волокон дистальної кукси дещо поступаються показникам проксимальної кукси, що свідчить про високу результативність процесу післятравматичного відновлення.

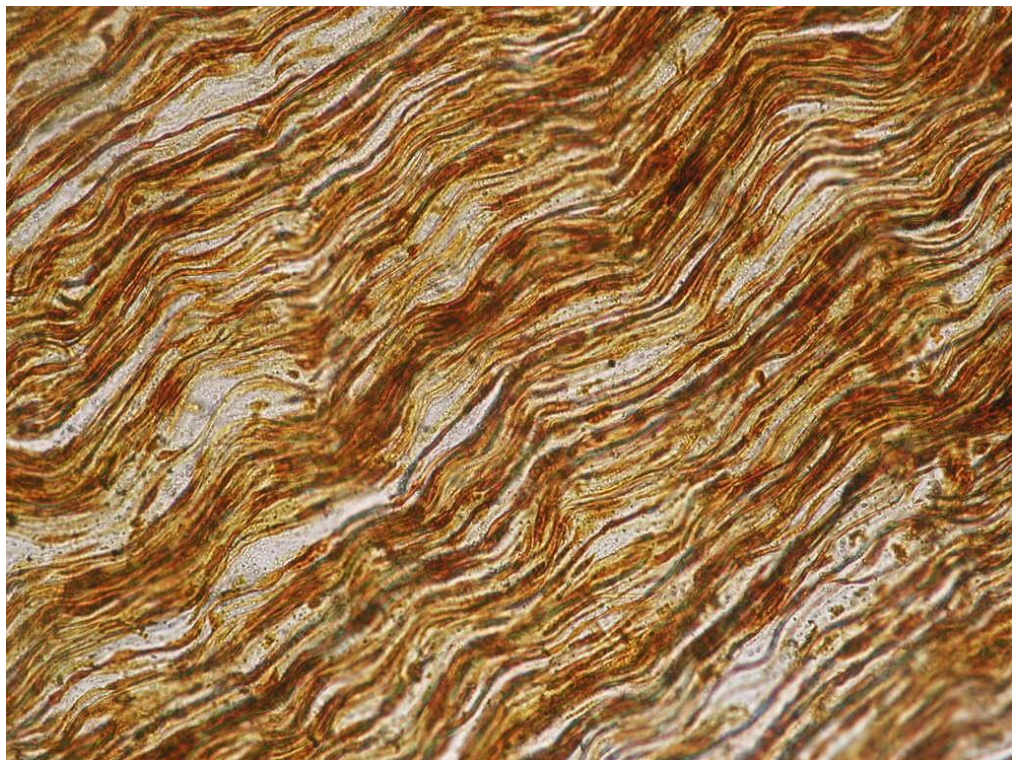


Рисунок 4.14 — Проксимальна ділянка сідничого нерва щура через 5 міс після його перетину і зварного з'єднання. Високоізотропний розподіл паралельних аксонів у речовині нерва. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

4.1.3. Структурні особливості сідничого нерва щура на тлі його повного перетину й нейрорафії.

Через 1 місяць після оперативного втручання у проксимальній куксі сідничого нерва тварин **групи 2** спостерігали типові ознаки висхідної дегенерації —фрагментацію поодиноких нервових волокон, зміну їх контуру та порушення імпрегнаційних характеристик (рис. 4.15).

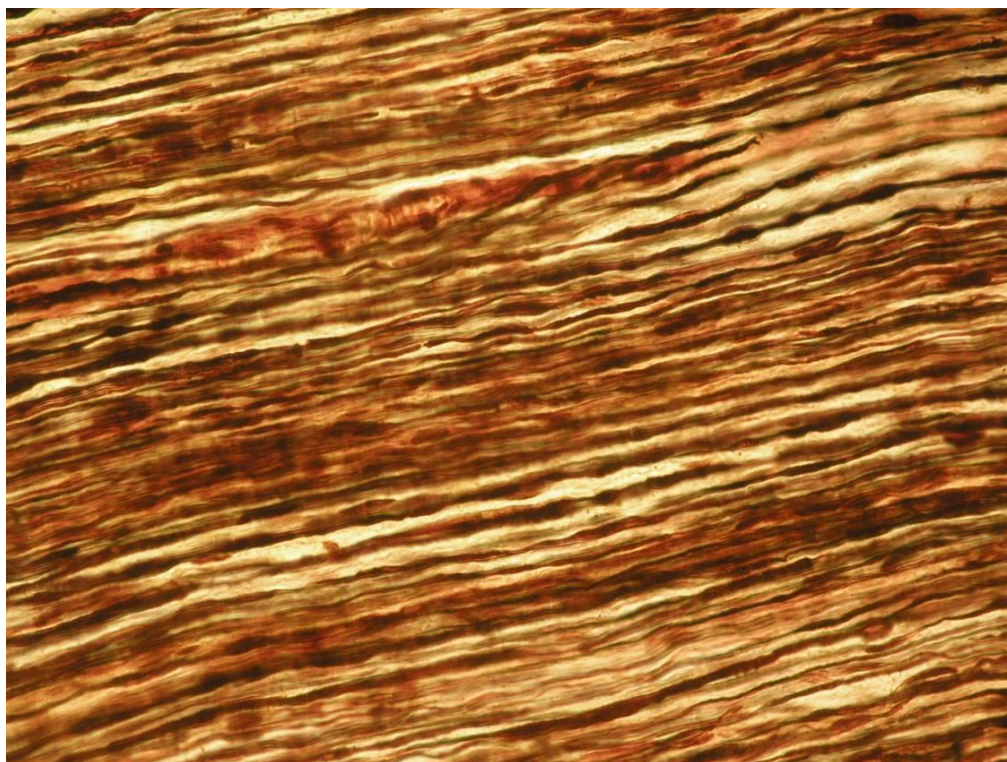


Рисунок 4.15 — Проксимальна ділянка сідничого нерва щура через 1 місяць після виконання нейрорафії. Зміна контуру нервових волокон та порушення імпрегнаційних характеристик. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

У ділянці нейрорафії на цьому терміні виявляли формування регенераційної невроми з вмістом тонких новоутворених аксонів, судин мікроциркуляторного русла та незрілої сполучної тканини. Сукупність новоутворених аксонів

регенераційної невроми мала, більшість з них — орієнтовані вздовж осі нерва (рис. 4.16).

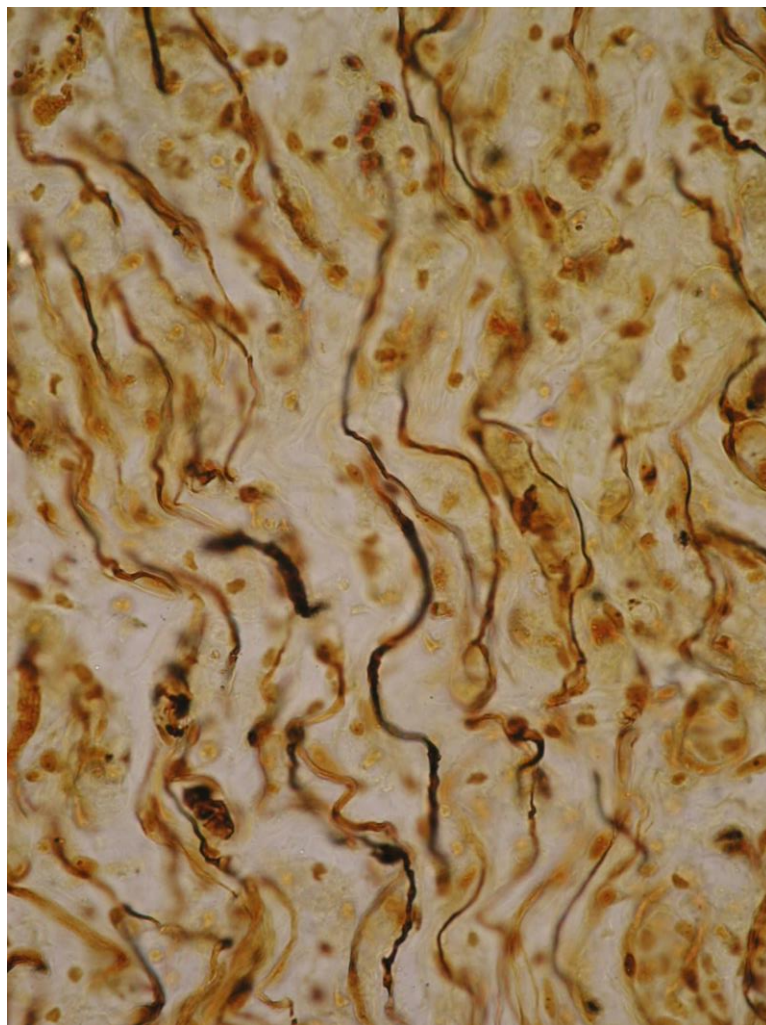


Рисунок 4.16 — Ділянка регенераційної невроми сідничого нерва щура через 1 місяць після виконання нейрорафії. Більшість аксонів правильно орієнтовані.

Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

По периферії нервового стовбура, особливо у ділянках розташування шовного матеріалу зустрічаються грубі скупчення колагенових волокон, що змінюються безволокнистими зонами, заповненими клітинами. У дистальній частині нерва на цьому терміні спостерігають ознаки регенераційного процесу

— значна кількість шванівських клітин, улаштованих поздовжньо і невелике число тонких аксонів поміж ними (рис. 4.17).

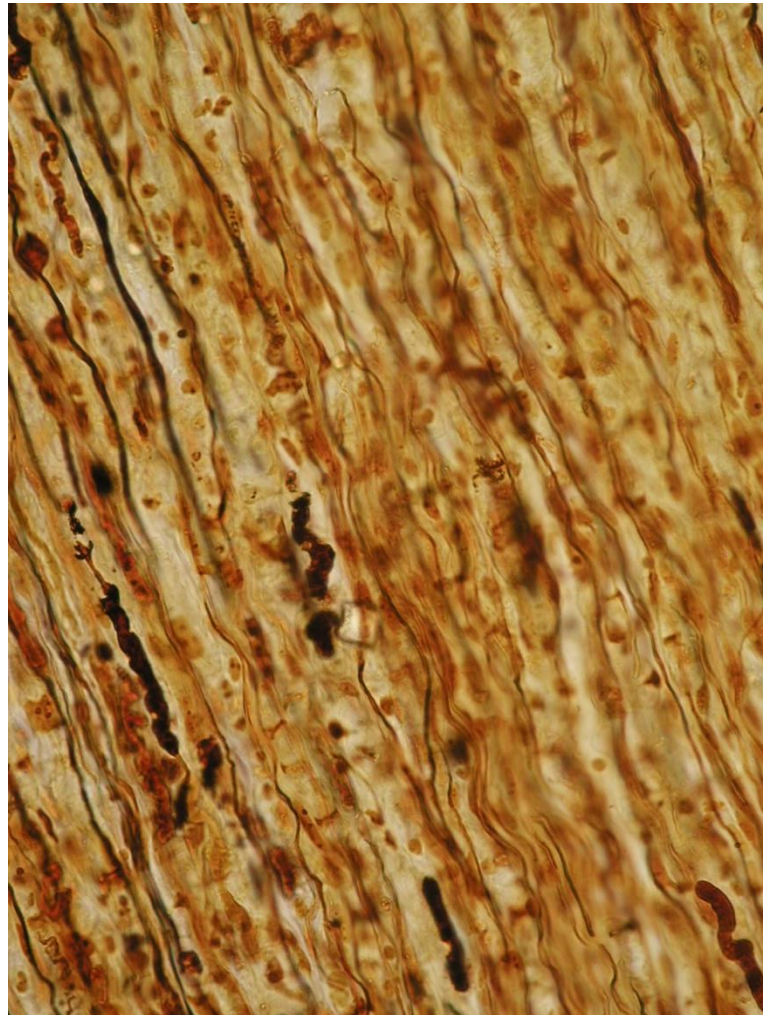


Рисунок 4.17 — Проксимальна частина сідничого нерва щура через 1 місяць після виконання нейрорафії. Шванівські клітини розташовані повздовжньо, невелике число тонких аксонів прямують між ними. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

Через 3 міс після травми у проксимальній куксі сідничого нерва тварин **групи 2** наявні залишкові ознаки висхідної дегенерації, фрагментація аксонів відсутня (рис. 4.18).

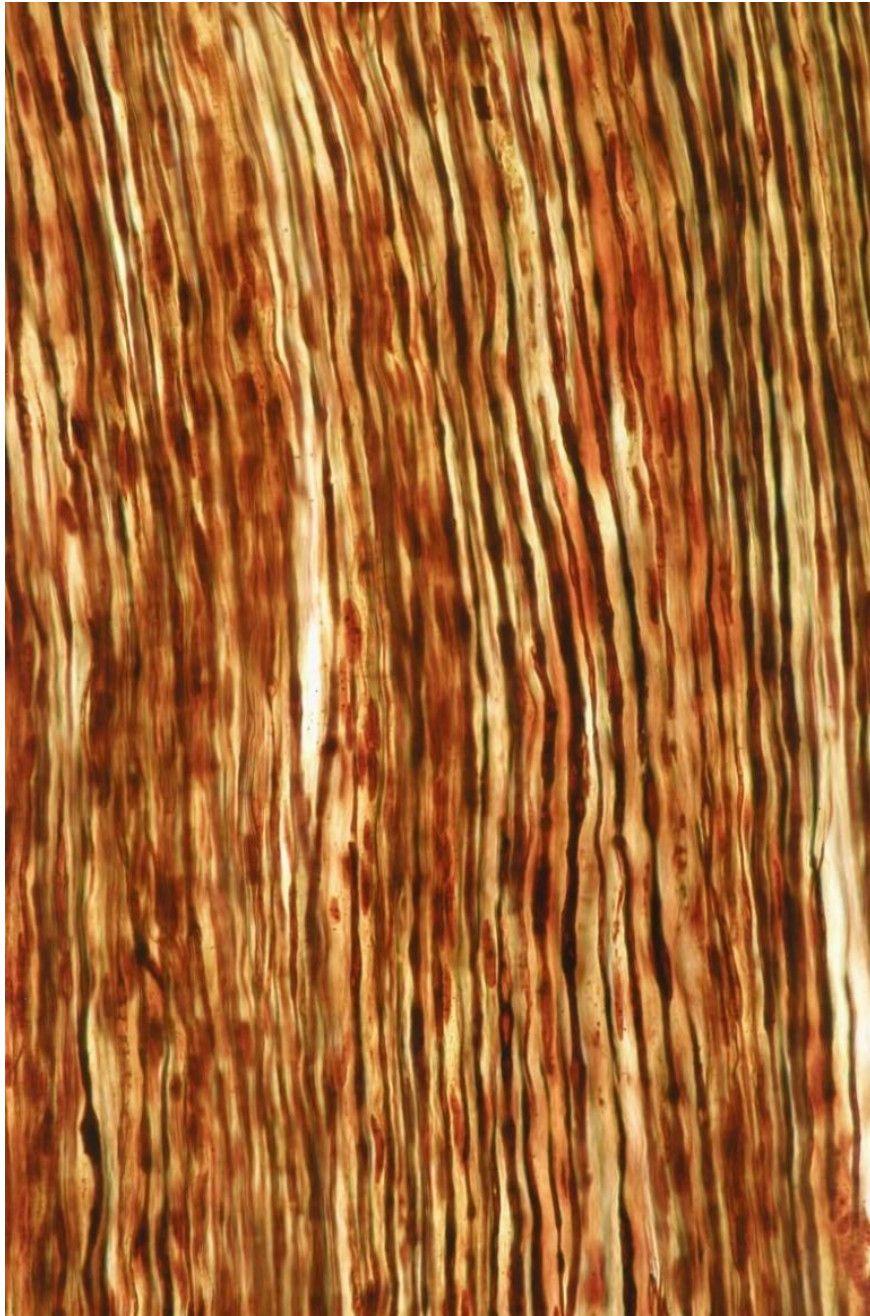


Рисунок 4.18 — Проксимальна частина сідничого нерва щура через 3 міс після нейрорафії. Звивистість контуру нервових волокон. Імпрегнація нітратом срібла. 200× збільшення

У товщі сформованої регенераційної неврома переважна більшість аксонів орієнтовані вздовж осі нерва, певна кількість — дезорієнтовані, інколи з рекурентним напрямком; сполучнотканинний компонент помірний,

представлений в основному волокнами й невеликою кількістю фібробластів (рис. 4.19).

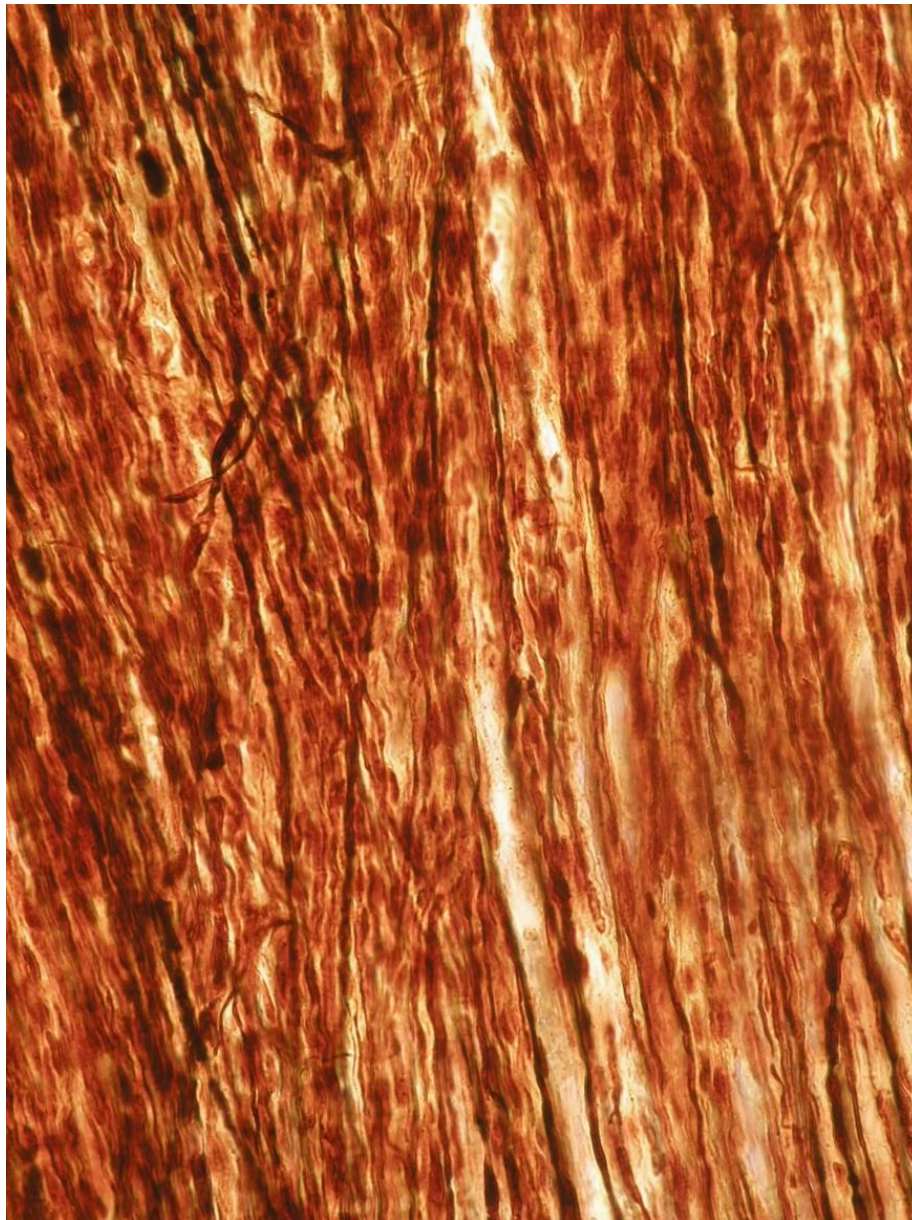


Рисунок 4.19 — Регенераційна неврома сідничого нерва щура через 3 міс після нейрорафії. Дезорієнтоване розташування частини нейритів. Імпрегнація нітратом срібла. 400× збільшення

Представництво аксонів більше, аніж на попередньому терміні спостереження. У ділянках розташування шовного матеріалу наявні практично ацелюлярні скупчення товстих пучків колагенових волокон.

На цьому ж терміні спостереження у дистальній частині нерва кількість і діаметр новоутворених аксонів збільшені у порівнянні з попереднім терміном. Розподіл аксонів у зрізі — рівномірний, напрямок — в основному поздовжній, кількість вільних шванноцитів у порівнянні з попереднім терміном менша (рис. 4.20).

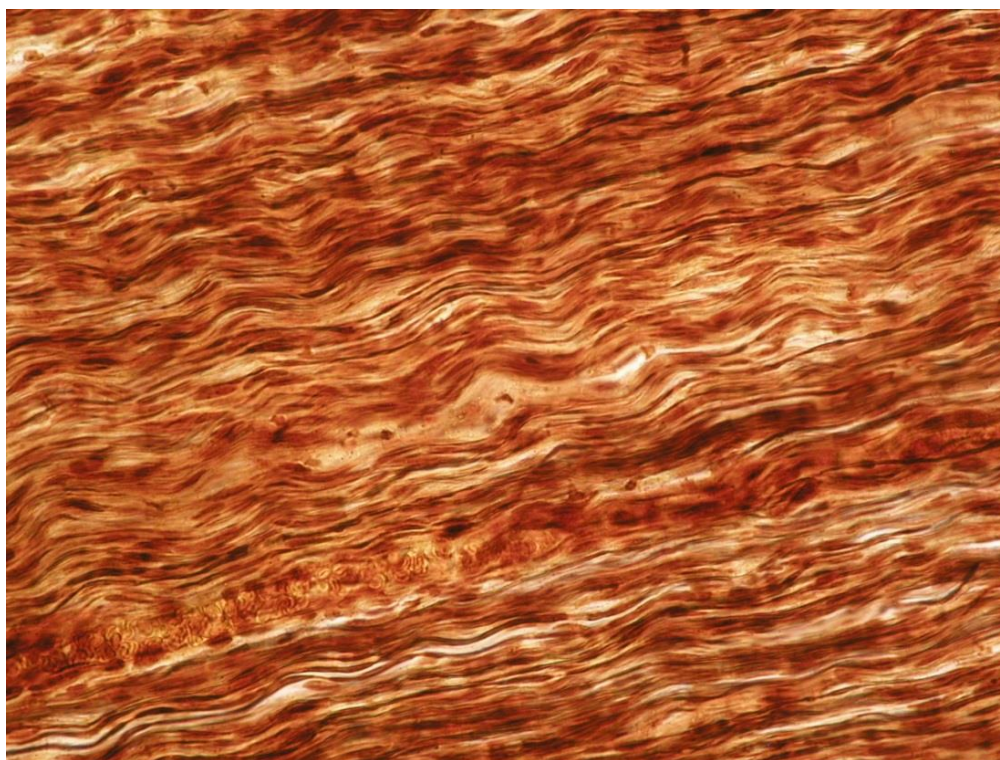


Рисунок 4.20 — Проксимальна частина сідничого нерва щура через 3 міс після виконання нейрографії. Рівномірний розподіл аксонів по площині поздовжнього зрізу. Імпрегнація нітратом срібла. 200× збільшення

Через 5 міс після оперативного втручання ознаки висхідної дегенерації у проксимальній частині нерва практично відсутні, звивистість контуру ледь

помітна. У зоні нейрорафії регенераційна неврома містить правильно орієнтовані мієлінізовані аксони, сполучнотканинний матрикс помірно виражений, анізотропний, зі значними площами фіброзу (рис. 4.21).

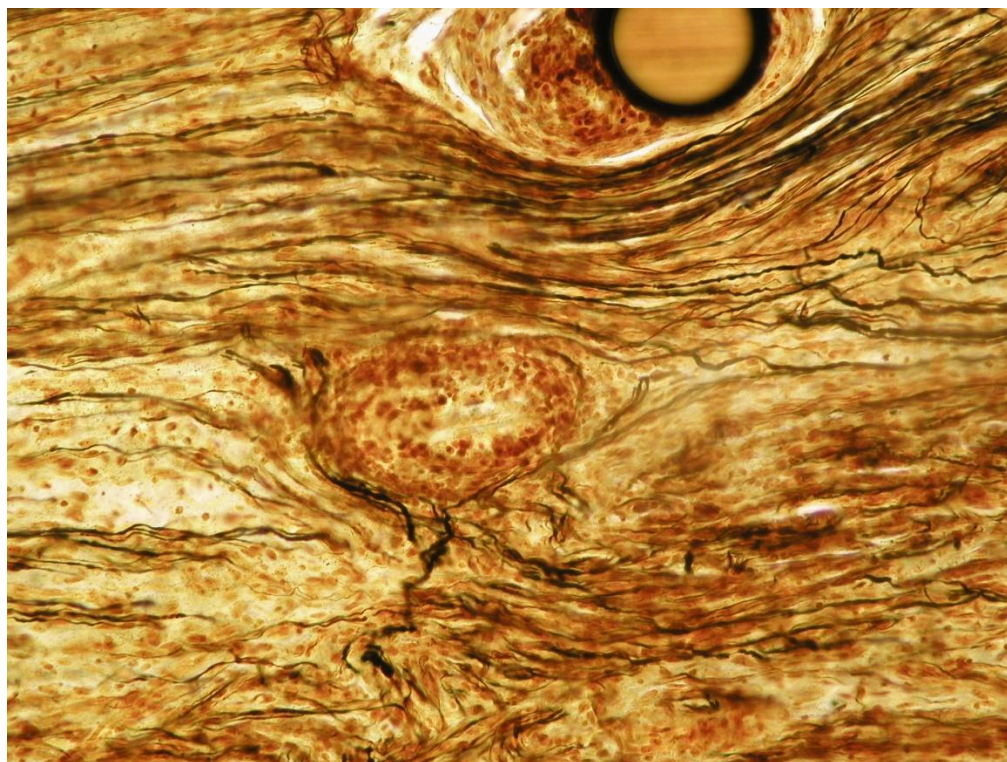


Рисунок 4.21 — Регенераційна неврома сідничого нерва щура через 5 міс після виконання нейрорафії. Грануляційна та фібротична тканина навколо шовного монофіламента (верхня межа мікрофото). Приклад суттєвого відхилення аксонів від поздовжньої осі нерва навколо грануляційного сполучнотканинного розростання (центральна частина мікрофото). Імпрегнація нітратом срібла.

200× збільшення

Морфологічна характеристика дистальної частини (рис. 4.22) аналогічна попередньому терміну спостереження, площинна густина нервових помірно варіює, візуально кількість вільних шаноцитів менша.

Загалом, найбільш виразною ознакою матеріалу цієї групи є фібротичне

переродження речовини регенераційної невроми поблизу персистуючого шовного матеріалу.

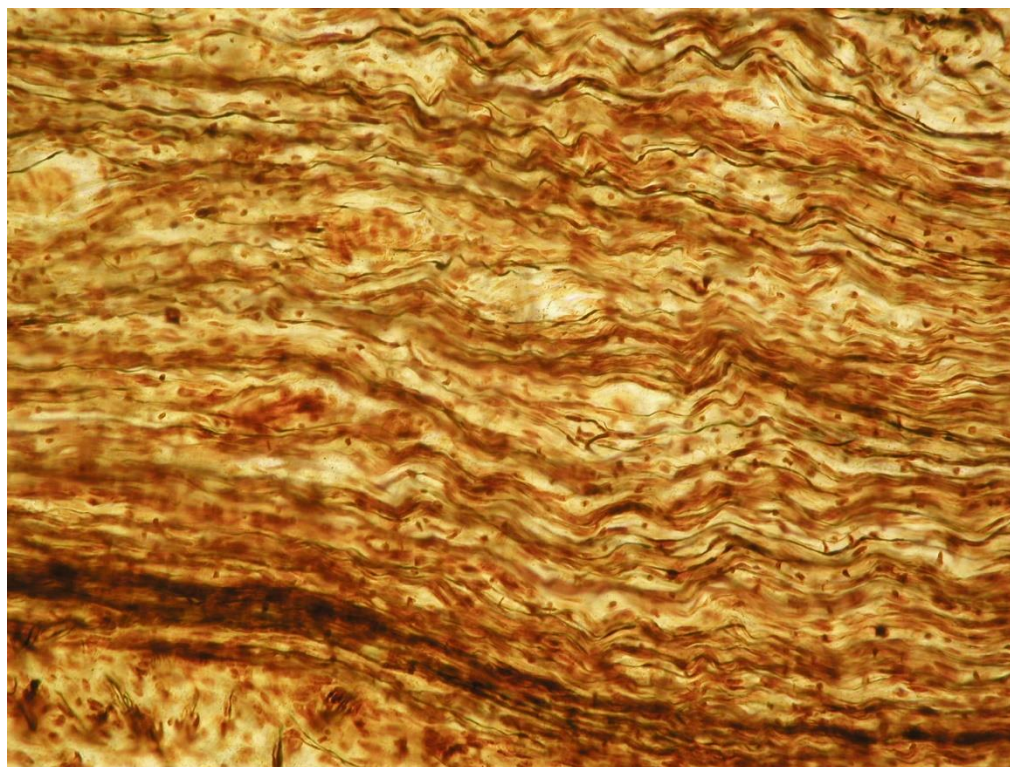


Рисунок 4.22 — Дистальна частина сідничого нерва щура через 5 міс після виконання нейрорафії. Рівномірний розподіл аксонів по площині зрізу.
Імпрегнація нітратом срібла. 200× збільшення

4.1.4. Загальні патоморфологічні риси регенераційного процесу на тлі нейрорафії та зварного з'єднання.

У загальних рисах дані морфологічного дослідження свідчать про вищу результативність регенераційного процесу на тлі зварного з'єднання кукс перетнутого периферичного нерва. Уже через 1 місяць після травми ознаки висхідної дегенерації проксимальної культі сідничого нерва у **групі 1** були менш вираженими, ніж у **групах 2** та **3**.

У товщі регенераційної невроми у тварин цієї ж групи виявляли тонкі новоутворені аксони, судини мікроциркуляторного русла та елементи незрілої сполучної тканини. Кількість новоутворених аксонів у зазначеній ділянці візуально переважала таку ж у тварин **групи 2 і 3**, переважна більшість нейритів — впорядковані вздовж осі нерва.

У периферійній куксі сідничого нерва у **групі 1** на цьому ж терміні виявляли типові бюнгерівські стрічки, кількість тонких аксонів поміж якими була більшою, ніж у **групах 2 і 3**.

У тварин **групи 2** у ділянках розташування шовного матеріалу виявляли новоутворені тонкі нервові волокна зі значним відхиленням від осі нерва; незважаючи на уцілому помірний розвиток сполучнотканинних елементів, уже на цьому терміні спостереження спостерігали ділянки гранульоматозної реакції і фіброзу.

У **групі 1** станом на кінець 5-го місяця спостерігали проростання переважної більшості нервових волокон проксимальної культі у дистальну.

4.2. Морфометричний аналіз регенераційного процесу у експериментальних групах.

У **групі 4** (псевдооперованих тварин) середня протягом усього періоду спостереження щільність нервових волокон у місці, синтопічному зоні травми, була очікувано найвища — $10137,3 \pm 213,9$ волокон/мм², їх напрямок не відрізнявся від основної осі нерва (кут відхилення $\sim 0^\circ$; табл. 4.1).

Щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми через 1 міс після травми у **групі 3** була суттєво меншою, аніж у **групі 4** ($4492,5 \pm 275,1$ проти $10137,3 \pm 213,9$ волокон/мм²; $p < 0,05$, тест Краскела-Уоліса; табл. 4.1), не зважаючи на значущий приріст протягом наступних двох термінів спостереження ($6964,2 \pm 219,8$ і $5607,6 \pm 278,0$ волокон/мм²; $p < 0,05$, тест Краскела-

Уоліса; табл. 4.1), станом на кінець 5-го місяця достовірно поступалася показнику псевдооперованих тварин ($p < 0,05$; тест Краскела-Уоліса; табл. 4.1). У цій же групі (**група 3**) кут відхилення нервових волокон від осі нерва через 1 і 3 міс після травми складав $(44,6 \pm 2,0)^\circ$ і $(43,7 \pm 3,1)^\circ$, достовірно збільшувався до кінця періоду спостереження — $(47,6 \pm 3,9)^\circ$.

Таблиця 4.1 — Кількісні параметри регенерації сідничого нерва у експериментальних групах на різних термінах спостереження

	Щільність розподілу нервових волокон у товщі регенераційної невроми (волокон/мм ² , Mean±Std. Deviation)			Кут відхилення нервових волокон від поздовжньої осі нерва у товщі регенераційної невроми (в градусах, Mean±Std. Deviation)		
	1 міс	3 міс	5 міс	1 міс	3 міс	5 міс
група 1	4492,5±275,1*	6964,2±219,8*†	5607,6±278,0*† ^x	44,6±2,0	43,7±3,1	47,6±3,9 ^{†x}
група 2	5808,8±208,4*‡	8642,0±205,8*‡†	8145,2±196,1*‡† ^x	34,1±2,1‡	33,8±2,3‡	35,5±2,0 ^{‡x}
група 3	6138,6±229,4*‡	9156,4±249,2*‡†	9447,7±282,3*‡† ^x	30,1±1,6‡	29,7±2,2‡	22,6±3,6 ^{†‡x}
група 4	10137,3±213,9			0°		

Примітки:

* — значення показника достовірно відрізняється від значення у групі псевдооперованих тварин.

‡ — значення показника достовірно відрізняється від значення у попередній групі на тому ж терміні спостереження.

† — значення показника достовірно відрізняється від значення на попередньому терміні спостереження.

^x — значення показника достовірно відрізняється від значення у цій же групі, отриманого через 1 міс після травми.

У **групі 2**, тобто у випадку виконання нейрорафії, щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми уже через 1 місяць після операції складала $(5808,8 \pm 208,4)$ волокон/мм²; табл. 4.1), суттєво переважала аналогічний показник **групи 3**, достовірно поступаючись показнику **групи 4** (псевдооперованих тварин). Протягом наступних двох місяців спостереження показник значущо збільшувався до $(8642,0 \pm 205,8)$ волокон/мм², переважаючи значення у **групі 3**, однак до завершення експерименту — достовірно зменшувався до $(8145,2 \pm 196,1)$ волокон/мм², все ж суттєво переважаючи

значення тварин **групи 3**, а також у аналогічний показник на 30-ту добу спостереження (табл. 4.1).

Кут відхилення нервових волокон у **групі 2** станом на 30-ту добу спостереження складав $(34,1 \pm 2,1)^\circ$, був достовірно меншим, аніж у **групі 3** на аналогічному терміні спостереження, однак у подальшому достовірно збільшувався до значення $(35,5 \pm 2,0)^\circ$ станом на кінець спостереження, значуще поступаючись синхронному показнику **групи 3** (табл. 4.1).

У **групі 1**, тобто на тлі зварного з'єднання, уже через 1 місяць після оперативного втручання щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми ($6138,6 \pm 229,4$ волокон/мм²) суттєво переважала аналогічний показник **групи 2**, достовірно поступаючись показнику **групи 4**. У подальшому виявляли суттєвий приріст протягом 2–3-го і 4–5-го місяця спостереження (до $9156,4 \pm 249,2$ і $9447,7 \pm 282,3$ волокон/мм², відповідно). Незважаючи на достовірне переважання показника **групи 1** над аналогічним показником **групи 2** протягом усього експерименту, станом на 150-ту добу щільність нервових волокон у невромі тварин **групи 1** був суттєво меншим, ніж у **групі 4** на аналогічному терміні (табл. 4.1).

Кут відхилення нервових волокон у товщі невроми у тварин **групи 1** через 1 місяць спостереження виявився достовірно меншим, ніж у **групі 2**, склав $(30,1 \pm 1,6)^\circ$, достовірно зменшувався лише протягом 4–5-го місяця спостереження і станом на кінець експерименту був достовірно найменшим серед трьох експериментальних груп (табл. 4.1).

Важливо, що у **групах 1 і 2** найбільш інтенсивний приріст щільності виявляли протягом першого місяця спостереження (~ 6000 волокон/мм²/міс), приріст протягом 2–3-го місяця був удвічі меншим (~ 3000 волокон/мм²), а його інтенсивність поступалася первинному значенню учетверо (~ 1500 волокон/мм²/міс).

Різниця між **групами 2 та 3** і **групою 1** у динаміці цього показника виявилася лише у період 4–5-го місяця спостереження: якщо у **групі 2 і 3** у цей період спостерігали достовірно зменшення щільності волокон (на ~ 1300 і ~ 400

волокон/мм², відповідно), у групі 1 виявляли значущий приріст показника на ~300 волокон/мм².

Висновки до розділу 4.

1. Результати оглядового патогістологічного дослідження свідчать про вищу ефективність зварного з'єднання кукс перетнутого периферичного нерва у порівнянні з нейрорафією.
2. У випадку нейрорафії навколо персистуючого шовного матеріалу спостерігаються ділянки гранульоматозної реакції і фіброзу, що, ймовірно, є причиною гіршого результату регенераційного процесу.
3. На тлі зварного з'єднання щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми протягом усього періоду спостереження суттєво переважає аналогічний показник на тлі виконання нейрорафії.
4. На тлі зварного з'єднання й нейрорафії найбільш інтенсивний приріст щільності нервових волокон у зоні регенераційної невроми виявляють протягом першого місяця спостереження, протягом 2–3-го місяця інтенсивність приросту зменшувалася учетверо.
5. Збільшення кількості пророслих через зону травми волокон на тлі нейрорафії обмежується першими трьома місяцями регенераційного процесу, на тлі зварного з'єднання — триває щонайменше до кінця 5-го місяця.
6. Середній кут відхилення нервових волокон від осі нерва у випадку нейрорафії не змінюється протягом усього періоду спостереження, на тлі зварного з'єднання — зменшується протягом 4–5-го місяця.

ПІДСУМКИ

Травматичні ушкодження периферичних нервів складають від 1 до 3 % серед загального травматизму мирного часу, що є однією з провідних причин функціонального обмеження людей працездатного віку [1-9]. Відновне лікування пацієнтів з ушкодженням периферичних нервів є складною медико-соціальною проблемою, що обумовлено тривалим, часто незворотнім неврологічним дефіцитом у пацієнтів, значними прямими та супутніми фінансовими витратами [10-12, 16].

Епідеміологічні дані, щодо травми периферичного нерва потребують суттєвого перегляду. Так, згідно з даними Української бази медико-статистичної інформації [285], протягом 2017 року у амбулаторних установах України зареєстровано 1805335 випадків травм та отруєнь, причому протягом того ж року зі стаціонарів виписано 572827 пацієнтів після отримання травми чи отруєння. За даними, котрими оперує С.Н. Алексеєнко (2015) [286], у річному показнику захворюваності для травми і отруєнь на теренах РФ власне на випадки травми припадає 93 %, що відповідає новозареєстрованим 120–130 випадкам на 1000 населення. При цьому зазначений показник для чоловіків у 1,5–2 рази перевищує показник для жінок. Враховуючи, річну захворюваність для механічної травми більше 1 млн. пацієнтів та питому кількість серед них із травмою периферичних нервів 1-3% [8, 9, 62-68], розрахункова річна кількість випадків цієї травми для України повинна складати 10–30 тис осіб. Беручи до уваги високий рівень інвалідизації (60–70 %) [20], середній вік пацієнтів (~38 років) [11], статеву специфіку й середню тривалість життя чоловіків в Україні ~66 (станом на 2013 р) [287] для річної захворюваності у 15 тис. випадків отримуємо розрахункову кумульовану кількість інвалідизованих пацієнтів у ~270 тис осіб. Ця цифра демонструє значимість проблеми відновного лікування травми периферичних нервів.

Не дивлячись на суттєві досягнення у хірургічному лікуванні травми периферичних нервів [14, 18, 24-28], питання оптимізації існуючих та розробки

нових засобів відновлення цілісності нервових стовбурів залишається актуальним. Превалюючим методом відновлення просторової цілісності периферичного нерва залишається нейрорафія [14] і, у випадку значного травматичного дефекту — нейропластика [39] чи невротизація [40].

Серед недоліків існуючих методів відновлення цілісності перетнутого нерва слід виділити техніко-хірургічні — тривалість оперативного втручання, його мікрохірургічний характер, і патофізіологічні — вплив методу з'єднання на перебіг регенераційного процесу у зоні травми. Шовне з'єднання характеризується більш тривалим виконанням із застосуванням мікрохірургії, стимулюючим впливом на процес рубцювання [24, 25, 41]. Зокрема, персистенція ксеногенного шовного матеріалу і неповна просторова ізоляція зони травми при традиційній нейрорафії є додатковими тригерами локальних запальних реакцій [24, 25, 41]. Наявність цих негативних особливостей нейрорафії мотивує розробку альтернативних засобів герметичного з'єднання — клейового, лазерного, фотохімічного [24, 25, 41, 43-50], нанокомпозитного [51] чи найменш вивченого — електрозварного [52, 61].

Електрозварне з'єднання, апробоване нами у цій роботі, потребує суттєво менших затрат часу, його залежність від мікрохірургічного інструментарію обмежена робочим інструментом — мікрокоагуляційним пінцетом та рутинною хірургічною оптикою. Такі види мікроінструментів і матеріалів, як голкотримачі, атравматичні голки з монопітками і, головне, мікрохірургічні мануальні здібності хірурга для відтворення електрозварного з'єднання втрачають домінуюче значення, що не лише зменшує тривалість, а й суттєво обмежує бюджет таких хірургічних втручань. Причому окрім прямих витрат, котрі формують цей фінансовий показник, слід враховувати непрямі — кошти й зусилля, спрямовані на оволодіння персоналом мікрохірургічними навиками, вартість зазначених мікрохірургічних інструментів тощо.

За результатами проведеного дослідження проведено теоретичне узагальнення безшовних методів з'єднання периферичного нерва та отримано

комплексну оцінку методу електрозварного з'єднання епіневрію для відновлення структурної цілісності нервового стовбура.

Зварне з'єднання виконували із застосуванням апарату ЕКВЗ-300 («Патонмед», Київ, Україна) у спеціально вибраному для цієї цілі автоматичному режимі dA2, з частотою струму 440 кГц, силою — до 0,3 А, напругою на браншах пінцета — 34 В, тривалістю експозиції прямокутного імпульсу — 0,8 с. У кожному випадку формували 5–6 електрозварних точкових з'єднань по периметру зони перетину з повним зіставленням торців кукс сідничого нерва щура [52].

За результатами проведеного дослідження обов'язковою є необхідність тимчасової іммобілізації кінцівки для відтворення надійного зварного з'єднання. На наш погляд, наявність такої технічної вимоги не погіршує переваги методу, оскільки тривалий час використовується в клініці [288-290] і не лише у випадках невеликого травматичного діастазу кінців перетнутого нерва [15, 291, 292]. За даними В. Jiang та співавторів (2008) лінійна стабільність нерва перетнутого і консолідованого нейрорафічно сідничого нерва щура, його спротив до лінійного розтягу уже до кінця 1-го тижня складає 48 % значення інтактного нерва, станом на кінець 6-го тижня — 54 %, що обумовлено у тому числі доволі швидким проростанням нервових волокон у дистальну частину.

Протягом усього періоду спостереження значення SFI **групи 1** та **групи 2** істотно не відрізнялися, що свідчить про однакову результативність відновлення функції нерва у випадку класичної нейрорафії та зварного з'єднання. При цьому порівняння значень показника на різних термінах спостереження при зварному з'єднанні та нейрорафії свідчить про швидше відновлення рухової функції у випадку зварного з'єднання — протягом перших 3-х міс післятравматичного періоду.

Дані щодо переваги зварного з'єднання як методу відновлення анатомо-функціональної цілісності нерва доповнюються результатами ЕНМГ-дослідження. Наявність високих значень амплітуди М-відповіді **групи 1** через 5 міс спостереження може свідчити про успішну реінервацію досліджуваного

м'яза терміналями інтактних нервових стовбурів — гілок сідничого нерва, відгалужених вище зони перетину, або гілок інших магістральних нервових стовбурів задньої кінцівки. Натомість, низькі значення амплітуди М-відповіді тварин **групи 2** на аналогічному терміні спостереження, на нашу думку, свідчать про можливі відтерміновані ускладнення нейрорафії, наявність та з'ясування природи котрих потребує додаткового дослідження. Латералізація амплітуди М-відповіді литкового м'яза після зварного з'єднання кукс сідничого нерва, на відміну від нейрорафії, тимчасова й підтверджує це припущення. Відсутність латералізації ЕНМГ-показників через 3 та 5 міс після виконання невротомії сідничого нерва на тлі високих значень амплітуди М-відповіді через 5 міс спостереження може свідчити про реінервацію досліджуваного м'яза терміналями інтактних нервових стовбурів.

Нарешті, припущення про перевагу зварного з'єднання над традиційною нейрорафією отримує підтвердження при аналізі результатів морфологічного дослідження. Так, через 1 місяць після виконання зварного з'єднання висхідна дегенерація нервових волокон проксимальної кукси нерва менш виражена, ніж у випадку нейрорафії, кількість новоутворених аксонів товщі регенераційної невроми і у периферичній куксі переважала аналогічні показники при нейрорафії. У випадку виконання нейрорафії у ділянках розташування шовного матеріалу виявляли новоутворені тонкі нервові волокна зі значним відхиленням від магістральної осі нерва, а також ділянки гранульоматозної реакції й фіброзу.

Після зварного з'єднання щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми протягом усього періоду спостереження суттєво переважала аналогічний показник після виконання нейрорафії, причому збільшення кількості пророслих через зону травми волокон при нейрорафії обмежувалося першими трьома місяцями регенераційного процесу, при зварному з'єднанні — тривало щонайменше до кінця 5-го місяця. Середній кут відхилення нервових волокон від магістральної осі нерва у випадку нейрорафії не змінювався протягом усього періоду спостереження, на фоні зварного з'єднання — зменшувався протягом 4–5-го місяця.

Таким чином, сукупні дані функціонально-поведінкового і електрофізіологічного досліджень підтверджують переваги нового методу: за спроможністю і лікувальною значимістю зварне з'єднання кінців перетнутого нерва не поступається класичній нейрорафії, а за результатами патоморфологічних й морфометричних досліджень — переважає її. Ймовірною причиною результативнішого перебігу регенераційного процесу після зварного з'єднання, на нашу думку, є виключення локального прозапального впливу шовного матеріалу і пов'язаної з ним стимуляції сполучнотканинної реакції у зоні травми. Останній фактор, як можна було бачити з наведеного вище матеріалу, вважають одним з основних недоліків нейрорафії [24, 25, 41]. У цьому сенсі важливими є сучасні дані щодо провідної ролі клітинних елементів запального каскаду у регенерації периферичного нерва: утилізація залишків мієліну здійснюється M1-макрофагами [153, 181, 186], M2-макрофаги активують регенераційний ріст проксимальної частини нейритів [153], приваблюють й стимулюють проліферацію попередників нейролемоцитів [293]. Нейролемоцити, разом з макрофагами, фібробластами, ендотеліоцитами й перицитами дистальної культі нерва, а також елементами новоутвореного міжклітинного матриксу спрямовують ріст аксонів [181, 193, 195, 294]. Отже порушення цих реакцій привнесенням додаткових прозапальних факторів у зону травми й постратравматичного росту нервових волокон може виявитися одним із важливих пригнічувачів регенераційного процесу.

Однією з ключових пересторог методу зварного з'єднання біологічних тканин є розсіювання теплової енергії навколо зони зварного з'єднання: при збільшенні температури тканини до 40° C виникає локальне запалення й набряк, при температурі 50° C — клітини гинуть протягом 6 хв [144]. Радіус зони термічного ураження тканини у сучасних електрозварних пристроїв (LigaSure™) — 1,5–6 мм [56, 166]. У нашому дослідженні, зважаючи на дрібний діаметр сідничого нерва щура (~2 мм) цей фактор повинен суттєво погіршувати результати відновного процесу, якщо не нівелювати. Однак отримані результати свідчать, що значимість цього додаткового чинника ураження менш очікувана;

під кутом зору можливої клінічної трансляції отриманих даних, враховуючи розмір нервових стовбурів людини, можна припускати низьку значимість цього фактора.

Підсумовуючи усі перелічені обставини, можемо стверджувати, що запропонований і досліджений нами метод відновлення анатомо-функціональної цілісності травмованого периферичного нерва за сумою перерахованих якостей перевершує традиційну нейрорафію, є перспективним і може бути рекомендованою для клінічної апробації.

ВИСНОВКИ

У дисертації на підставі проведеного комплексного експериментального дослідження представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми нейрохірургії — удосконалення відновного лікування травми периферичного нерва.

1. Оптимізований електротехнічний комплекс разом з хірургічним способом тимчасового обмеження лінійного натягу травмованого нерва й адаптованим протоколом функціонально-анатомічного дослідження дозволяють якісно відтворити і з'ясувати ефективність зварного епіневрального відновлення цілісності перетнутого нерва в умовах експерименту.

2. Кількаточкове електричне зварне з'єднання епіневрію забезпечує надійне з'єднання кукс перетнутого нерва, ефективність якого за індексом SFI не відрізняється від традиційної епіневральної нейрорафії ($p > 0,05$).

3. Значущий регенераційний приріст SFI паретичної кінцівки на фоні зварного з'єднання протягом перших 3 міс. спостереження склав 35 %, у випадку нейрорафії — 19 %, протягом 4-5-го міс. — 19 % та 36 %, відповідно.

4. Через 5 міс. після зварного з'єднання кукс сідничого нерва амплітуда М-відповіді паретичного литкового м'яза значно перевищує аналогічний показник після виконання нейрорафії ($17,3 \pm 2,3$ мВ проти $8,4 \pm 0,9$ мВ, відповідно; $p < 0,05$) й несуттєво відрізняється ($p > 0,05$) від показника інтактної кінцівки.

5. Після зварного з'єднання щільність нервових волокон у товщі регенераційної невроми протягом усього періоду спостереження суттєво переважає ($p < 0,05$) аналогічний показник після виконання нейрорафії; збільшення кількості пророслих через зону травми волокон після нейрорафії обмежується першими трьома місяцями регенераційного процесу, на фоні зварного з'єднання — триває щонайменше до кінця 5-го місяця.

6. Середній кут відхилення нервових волокон від осі нерва у випадку нейрорафії не змінюється протягом усього періоду спостереження, на фоні зварного з'єднання — зменшується протягом 4–5-го місяця до 23° .

7. З урахуванням отриманих даних, а також зважаючи на коротший термін хірургічного виконання, розроблений та апробований спосіб багатоточкового епінєврального зварного відновлення цілісності перетнутого нерва переважає епінєвральну нейрорафію.

Список використаної літератури

1. Бадалян Л, Скворцов И. Клиническая электронейромиография. М: Медицина. 1986;1.
2. Борода Ю. Современный подход к хирургии дефектов нервных стволов конечностей. Материалы 3-го съезда нейрохирургов Украины. 2003;286.
3. Sunderland S. Nerves and nerve injuries. E& S Livingstone Ltd, Edinburgh. 1968.
4. Dahlin LB. Techniques of peripheral nerve repair. Scandinavian Journal of Surgery. 2008;97(4):310-6.
5. Mokarram N, Dymanus K, Srinivasan A, Lyon JG, Tipton J, Chu J, et al. Immunoengineering nerve repair. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2017;114(26):E5077-E84.
6. Palispis WA, Gupta R. Surgical repair in humans after traumatic nerve injury provides limited functional neural regeneration in adults. Experimental Neurology. 2017;290:106-14.
7. Grinsell D, Keating CP. Peripheral Nerve Reconstruction after Injury: A Review of Clinical and Experimental Therapies. Biomed Research International. 2014.
8. Bekelis K, Missios S, Spinner RJ. Falls and peripheral nerve injuries: an age-dependent relationship. Journal of Neurosurgery. 2015;123(5):1223-9.
9. Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A. Advances in peripheral nervous system regenerative therapeutic strategies: A biomaterials approach. Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications. 2016;65:425-32.
10. Wali AR, Park CC, Brown JM, Mandeville R. Analyzing cost-effectiveness of ulnar and median nerve transfers to regain forearm flexion. Neurosurgical Focus. 2017;42(3).
11. Foster CH, Karsy M, Jensen MR, Guan J, Eli I, Mahan MA. Trends and Cost-Analysis of Lower Extremity Nerve Injury Using the National Inpatient Sample. Neurosurgery. 2019;85(2):250-6.

12. Khalifeh JM, Dibble CF, Dy CJ, Ray WZ. Cost-Effectiveness Analysis of Combined Dual Motor Nerve Transfers versus Alternative Surgical and Nonsurgical Management Strategies to Restore Shoulder Function Following Upper Brachial Plexus Injury. *Neurosurgery*. 2019;84(2):362-77.
13. Noble J, Munro CA, Prasad V, Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*. 1998;45(1):116-22.
14. Kubiak CA, Kung TA, Brown DL, Cederna PS, Kemp SWP. State-of-the-Art Techniques in Treating Peripheral Nerve Injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;141(3):702-10.
15. Jiang LF, Jones S, Jia XF. Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(1).
16. Karsy M, Watkins R, Jensen MR, Guan J, Brock AA, Mahan MA. Trends and Cost Analysis of Upper Extremity Nerve Injury Using the National (Nationwide) Inpatient Sample. *World Neurosurgery*. 2019;123:E488-E500.
17. Rosberg HE, Carlsson KS, Hojgard S, Lindgren B, Lundborg G, Dahlin LB. Injury to the human median and ulnar nerves in the forearm - Analysis of costs for treatment and rehabilitation of 69 patients in Southern Sweden. *Journal of Hand Surgery-British and European Volume*. 2005;30B(1):35-9.
18. Trehan SK, Model Z, Lee SK. Nerve Repair and Nerve Grafting. *Hand Clinics*. 2016;32(2):119-+.
19. Rasulic L. Introduction: Facing the Challenges of Peripheral Nerve Surgery in the 21st Century. *World Neurosurgery*. 2015;84(2):596-.
20. Цимбалюк В, Чеботарьова Л, Третьякова А, Жилінська Г. Електрофізіологічні методи діагностики в нейрохірургії: Навчально-методичний посібник. К: Факт. 2005.
21. Гур'єв С, Кукуруз Я, Яловенко В, Волна І. Аналіз досвіду лікування вогнепальних поранень кінцівок. *Екстрена медицина: від науки до практики*. 2014(2):25-32.

22. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Семенова ВМ, Гридїна НЯ, Сенчик ЮЮ, Величко ОМ, et al. Модель пересічення половини поперечника спинного мозку. Частина I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості. Український нейрохірургічний журнал. 2016(2):18-27.
23. Rosberg HE, Carlsson KS, Hojgard S, Lindgren B, Lundborg G, Dahlin LB. What determines the costs of repair and rehabilitation of flexor tendon injuries in zone II? A multiple regression analysis of data from Southern Sweden. *Journal of Hand Surgery-British and European Volume*. 2003;28B(2):106-12.
24. Barton MJ, Morley JW, Stoodley MA, Lauto A, Mahns DA. Nerve repair: toward a sutureless approach. *Neurosurgical Review*. 2014;37(4):585-95.
25. Li RJ, Liu ZG, Pan YM, Chen L, Zhang ZX, Lu LJ. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell biochemistry and biophysics*. 2014;68(3):449-54.
26. Panagopoulos GN, Megaloikonomos PD, Mavrogenis AF. The present and future for peripheral nerve regeneration. *Orthopedics*. 2017;40(1):E141-E56.
27. Chaudhry S, Ipaktchi KR, Ignatiuk A. Updates on and controversies related to management of radial nerve injuries. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2019;27(6):E280-E4.
28. Narayan SK, Arumugam M, Chittoria R. Outcome of human peripheral nerve repair interventions using conduits: a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;396:18-24.
29. Цимбалюк В, Лузан Б, Цимбалюк Я. Діагностика й лікування хворих із травматичними ушкодженнями периферичних нервів в умовах бойових дій. *Травма*. 2015(16,№ 3):13-8.
30. Кардаш АМ. Комплексне відновне хірургічне лікування хворих з травматичним пошкодженням нервів (клінічне та експериментальне дослідження). Держ. установа "Ін-т нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України" АМН2009.
31. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у тварин із м'язовою гіпотонією на тлі

експериментального травматичного ураження мозочка. Наука та практика. 2013;1:59-69.

32. М.А. Е. Клиника и диагностика травматического повреждения локтевого нерва на разных уровнях. Український нейрохірургічний журнал. 2007(1):64-7.

33. Birch R, Raji ARM. Repair of median and ulnar nerves - primary suture is best. *Journal of bone and joint surgery-british volume*. 1991;73(1):154-7.

34. Bruyns CNP, Jaquet JB, Schreuders TAR, Kalmijn S, Kuypers PDL, Hovius SER. Predictors for return to work in patients with median and ulnar nerve injuries. *Journal of Hand Surgery-American Volume*. 2003;28A(1):28-34.

35. Paprottka FJ, Wolf P, Harder Y, Kern Y, Paprottka PM, Machens H-G, et al. Sensory recovery outcome after digital nerve repair in relation to different reconstructive techniques: meta-analysis and systematic review. *Plastic surgery international*. 2013;2013:704589-.

36. Fakin RM, Calcagni M, Klein HJ, Giovanoli P. Long-term clinical outcome after epineural coaptation of digital nerves. *Journal of Hand Surgery-European Volume*. 2016;41(2):148-54.

37. Childe JR, Regal S, Schimoler P, Kharlamov A, Miller MC, Tang P. Fibrin glue increases the tensile strength of conduit-assisted primary digital nerve repair. *Hand (New York, NY)*. 2018;13(1):45-9.

38. Fekrazad R, Mortezaei O, Pedram M, Kalhori KAM, Joharchi K, Mansoori K, et al. Transected sciatic nerve repair by diode laser protein soldering. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*. 2017;173:441-7.

39. Liu G-y, Jin Y, Zhang Q, Li R. Peripheral nerve repair: a hot spot analysis on treatment methods from 2010 to 2014. *Neural Regeneration Research*. 2015;10(6):996-1002.

40. Forli A, Bouyer M, Aribert M, Curvale C, Delord M, Corcella D, et al. Upper limb nerve transfers: A review. *Hand Surgery & Rehabilitation*. 2017;36(3):151-72.

41. Eren A, Atalar H, Seymen CM, Pinarli FA, Kaplanoglu GT, Turanli S. Sutureless approach with vein grafts and mesenchymal stem cells in primary nerve repair: Functional and immunohistological results. *Microsurgery*. 2018;38(7):780-9.
42. Tom VJ, Sandrow-Feinberg HR, Miller K, Domitrovich C, Bouyer J, Zhukareva V, et al. Exogenous BDNF enhances the integration of chronically injured axons that regenerate through a peripheral nerve grafted into a chondroitinase-treated spinal cord injury site. *Experimental Neurology*. 2013;239:91-100.
43. Bloom JD, Bleier BS, Goldstein SA, Carniol PJ, Palmer JN, Cohen NA. Laser Facial Nerve Welding in a Rabbit Model. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2012;14(1):52-8.
44. Fairbairn NG, Meppelink AM, Ng-Glazier J, Randolph MA, Winograd JM. Augmenting peripheral nerve regeneration using stem cells: A review of current opinion. *World Journal of Stem Cells*. 2015;7(1):11-26.
45. Fairbairn NG, Ng-Glazier J, Meppelink AM, Randolph MA, Valerio IL, Fleming ME, et al. Light-Activated Sealing of Acellular Nerve Allografts following Nerve Gap Injury. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2016;32(6):421-30.
46. Wang C, Oh S, Lee HA, Kang J, Jeong K-J, Kang SW, et al. In vivo feasibility test using transparent carbon nanotube-coated polydimethylsiloxane sheet at brain tissue and sciatic nerve. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2017;105(6):1736-45.
47. Henderson PW. Immediate and complete restoration of peripheral nerve function after injury is attainable by a combination of surgical and chemical interventions. *Medical Hypotheses*. 2018;113:65-7.
48. Turner NJ, Johnson SA, Foster LJR, Badylak SF. Sutureless nerve repair with ECM bioscaffolds and laser-activated chitosan adhesive. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*. 2018;106(5):1698-711.
49. Wang WJ, Degrugillier L, Tremp M, Prautsch K, Sottaz L, Schaefer DJ, et al. Nerve Repair With Fibrin Nerve Conduit and Modified Suture Placement. *Anatomical Record-Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2018;301(10):1690-6.

50. Soucy JR, Sani ES, Lara RP, Diaz D, Dias F, Weiss AS, et al. Photocrosslinkable Gelatin/Tropoelastin Hydrogel Adhesives for Peripheral Nerve Repair. *Tissue Engineering Part A*. 2018;24(17-18):1393-405.
51. Frost SJ, Mawad D, Hook J, Lauto A. Micro- and Nanostructured Biomaterials for Sutureless Tissue Repair. *Advanced Healthcare Materials*. 2016;5(4):401-14.
52. Цимбалюк ВІ, Молотковець ВЮ, Кваша МС, Медведєв ВВ, Молотковець КМ, inventorsСпосіб відновлення просторової цілісності травмованого периферичного нерва статевозрілих щурів-самців. Україна2015.
53. Maragh H, Meyer BS, Davenport D, Gould JD, Terzis JK. Morphofunctional evaluation of fibrin glue versus microsuture nerve repairs. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 1990;6(4):331-7.
54. Cruz NI, Debs N, Fiol RE. Evaluation of fibrin glue in rat sciatic-nerve repairs. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1986;78(3):369-73.
55. Vela FJ, Martinez-Chacon G, Ballestin A, Campos JL, Sanchez-Margallo FM, Abellan E. Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural regeneration research*. 2020;15(3):491-502.
56. Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W, et al. Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrocoagulation, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *Journal of Urology*. 2003;169(2):697-700.
57. Kennedy JS, Stranahan PL, Taylor KD, Chandler JG. High-burst-strength, feedback-controlled bipolar vessel sealing. *Surgical Endoscopy-Ultrasound and Interventional Techniques*. 1998;12(6):876-8.
58. Васильева О, Даниелян И, Исаева Л, Писецкая Л, Тренина Н, Байдо С. Электрохирургический метод сварки тканей толстой кишки. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2012;14(12).

59. Okhunov Z, Yoon R, Lusch A, Spradling K, Suarez M, Kaler KS, et al. Evaluation and comparison of contemporary energy-based surgical vessel sealing devices. *Journal of Endourology*. 2018;32(4):329-37.
60. Arya S, Mackenzie H, Hanna GB. Non-vascular experimental and clinical applications of advanced bipolar radiofrequency thermofusion technology in the thorax and abdomen: a systematic review. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2015;29(7):1659-78.
61. Tsymbaliuk V.I, Medvedev V.V, Molotkovets V.Y, Korsac A.V, Chaikovsky Yu.B. Restoration of the Integrity of the Transected Peripheral Nerve Using a Technology of Electric Welding under Experimental Conditions. *Neurophysiology*. 2020;1(52).
62. Kouyoumdjian JA. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve*. 2006;34(6):785-8.
63. Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(5):381-5.
64. Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, Jaffurs D, Wirth GA, Paydar K, et al. Peripheral Nerve Injuries: An International Survey of Current Treatments and Future Perspectives. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2009;25(6):339-44.
65. Saadat S, Eslami V, Rahimi-Movaghar V. The incidence of peripheral nerve injury in trauma patients in Iran. *Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi-Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2011;17(6):539-44.
66. Antoniadis G, Kretschmer T, Pedro MT, Konig RW, Heinen CPG, Richter HP. Iatrogenic Nerve Injuries Prevalence, Diagnosis and Treatment. *Deutsches Arzteblatt International*. 2014;111(16):273-9.
67. Castillo-Galvan ML, Martinez-Ruiz FM, de la Garza-Castro O, Elizondo-Omana RE, Guzman-Lopez S. Study of peripheral nerve injury in patients attended by traumatism. *Gaceta Medica De Mexico*. 2014;150(6):527-32.
68. Missios S, Bekelis K, Spinner RJ. Traumatic peripheral nerve injuries in children: epidemiology and socioeconomics. *Journal of Neurosurgery-Pediatrics*. 2014;14(6):688-94.

69. McAllister RMR, Gilbert SEA, Calder JS, Smith PJ. The epidemiology and management of upper limb peripheral nerve injuries in modern practice. *Journal of Hand Surgery-British and European Volume*. 1996;21B(1):4-13.
70. Вишне夫斯基 В.А. Некоторые вопросы лечения травм периферических нервов конечностей. *ScienceRise*. 2015;11(3 (16)):60-5.
71. Midha R, Grochmal J. Surgery for nerve injury: current and future perspectives. *Journal of Neurosurgery*. 2019;130(3):675-85.
72. Цимбалюк В, Петрів Т, Васильєв Р, Медведєв В, Молотковець В, Татарчук М, et al. Відновлення функції сідничого нерва з використанням засобів тканинної інженерії після його повного перетину в експерименті. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018(1):6-12.
73. Belkas JS, Shoichett MS, Midha R. Peripheral nerve regeneration through guidance tubes. *Neurological Research*. 2004;26(2):151-60.
74. Bertelli JA, Mira JC. Nerve repair using freezing and fibrin glue - immediate histologic improvement of axonal coaptation. *Microsurgery*. 1993;14(2):135-40.
75. Robinson GA, Madison RD. Preferential motor reinnervation in the mouse: Comparison of femoral nerve repair using a fibrin sealant or suture. *Muscle & Nerve*. 2003;28(2):227-31.
76. Sameem M, Wood TJ, Bain JR. A systematic review on the use of fibrin glue for peripheral nerve repair. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127(6):2381-90.
77. Martins RS, Siqueira MG, da Silva CF, de Godoy BO, Plese JPP. Electrophysiologic assessment of regeneration in rat sciatic nerve repair using suture, fibrin glue or a combination of both techniques. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2005;63(3A):601-4.
78. Temple CLF, Ross DC, Dunning CE, Johnson JA. Resistance to disruption and gapping of peripheral nerve repairs: An in vitro biomechanical assessment of techniques. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2004;20(8):645-50.

79. Liang XD, Cai HF, Hao YY, Sun G, Song YY, Chen W. Sciatic nerve repair using adhesive bonding and a modified conduit. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(6):594-601.
80. Moy OJ, Peimer CA, Koniuch MP, Howard C, Zielezny M, Katikaneni PR. Fibrin seal adhesive versus non-absorbable microsuture in peripheral-nerve repair. *Journal of Hand Surgery-American Volume*. 1988;13A(2):273-8.
81. Ornelas L, Padilla L, Di Silvio M, Schalch P, Esperante S, Infante RL, et al. Fibrin glue: An alternative technique for nerve coaptation - Part II. Nerve regeneration and histomorphometric assessment. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2006;22(2):123-8.
82. Landegren T, Risling R, Brage A, Persson JKE. Long-term results of peripheral nerve repair: A comparison of nerve anastomosis with ethyl-cyanoacrylate and epineural sutures. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. 2006;40(2):65-72.
83. Papalia I, Magaudda L, Righi M, Ronchi G, Viano N, Geuna S, et al. Epineurial Window Is More Efficient in Attracting Axons than Simple Coaptation in a Sutureless (Cyanoacrylate-Bound) Model of End-to-Side Nerve Repair in the Rat Upper Limb: Functional and Morphometric Evidences and Review of the Literature. *Plos One*. 2016;11(2).
84. Choi BH, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Zhu SJ, Jung JH, et al. Microneural anastomosis using cyanoacrylate adhesives. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;33(8):777-80.
85. Landegren T, Risling M, Persson JKE. Local tissue reactions after nerve repair with ethyl-cyanoacrylate compared with epineural sutures. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. 2007;41(5):217-27.
86. Liu Z.Y., Chen Z.B., Chen J.H. A novel chronic nerve compression model in the rat. *Neural Regeneration Research*. 2018;13(8):1477-85.
87. Sani ES, Kheirkhah A, Rana D, Sun ZM, Foulsham W, Sheikhi A, et al. Sutureless repair of corneal injuries using naturally derived bioadhesive hydrogels. *Science Advances*. 2019;5(3).

88. Kline DG, Hayes GJ. An experimental evaluation of the effect of a plastic adhesive, methyl 2-cyanoacrylate, on neural tissue. *Journal of neurosurgery*. 1963;20(8):647-54.
89. Wieken K, Angioi-Duprez K, Lim A, Marchal L, Merle M. Nerve anastomosis with glue: Comparative histologic study of fibrin and cyanoacrylate glue. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2003;19(1):17-20.
90. Preul M.C., Campbell P.K., Bichard W.D., Spetzler R.F. Application of a hydrogel sealant improves watertight closures of duraplasty onlay grafts in a canine craniotomy model. *Journal of Neurosurgery*. 2007;107(3):642-50.
91. Reid AJ, de Luca AC, Faroni A, Downes S, Sun MZ, Terenghi G, et al. Long term peripheral nerve regeneration using a novel PCL nerve conduit. *Neuroscience Letters*. 2013;544:125-30.
92. Donaldson J, Shi R, Borgens R. Polyethylene glycol rapidly in damaged sciatic restores physiological functions nerves of guinea pigs. *Neurosurgery*. 2002;50(1):147-56.
93. Lauto A, Mawad D, Foster LJR. Adhesive biomaterials for tissue reconstruction. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 2008;83(4):464-72.
94. Lauto A. Laser-activated biomaterials for tissue repair: University of New South Wales; 2005.
95. Korff M, Bent SW, Havig MT, Schwaber MK, Ossoff RH, Zeale DL. AN INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR LASER NERVE WELDING. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1992;106(4):345-50.
96. Dubuisson AS, Kline DG. Is laser repair effective for secondary repair of a focal lesion in continuity. *Microsurgery*. 1993;14(6):398-401.
97. Menovsky T, Beek JF, Vangemert MJC. CO₂-laser nerve welding - optimal laser parameters and the use of solders in-vitro. *Microsurgery*. 1994;15(1):44-51.

98. Menovsky T, Beek JF, vanGemert MJC, Roux FX, Bown SG. Interstitial laser thermotherapy in neurosurgery: A review. *Acta Neurochirurgica*. 1996;138(9):1019-26.
99. Thompson S, Potter L. Electrosurgery, lasers, and ultrasonic energy. *Veterinary endosurgery*. 1999:61-72.
100. Robinson AM, Fishman AJ, Bendok BR, Richter CP. Functional and Physical Outcomes following Use of a Flexible CO2 Laser Fiber and Bipolar Electrocautery in Close Proximity to the Rat Sciatic Nerve with Correlation to an In Vitro Thermal Profile Model. *Biomed Research International*. 2015.
101. Lauto A, Stoodley M, Marcel H, Avolio A, Sarris M, McKenzie G, et al. In vitro and in vivo tissue repair with laser-activated chitosan adhesive. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2007;39(1):19-27.
102. Seiler JG, 3rd, Payne SH. Treatment of peripheral nerve injuries: surgeons' perspective. *Journal of hand therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists*. 1999;12(2):135-40.
103. Simhon D, Ravid A, Halpern M, Cilesiz I, Brosh T, Kariv N, et al. Laser soldering of rat skin, using fiberoptic temperature controlled system. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2001;29(3):265-73.
104. Menovsky T, Beek JF, Thomsen SL. Laser(-assisted) nerve repair. A review. *Neurosurgical Review*. 1995;18(4):225-35.
105. Bass LS, Treat MR. Laser tissue welding: A comprehensive review of current and future clinical applications. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1995;17(4):315-49.
106. Mostafa BE, Samir MM. Neurohistological changes after facial nerve rerouting. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 1998;255(3):115-8.
107. Poppas DP, Stewart RB, Massicotte M, Wolga AE, Kung RTV, Retik AB, et al. Temperature-controlled laser photocoagulation of soft tissue: In vivo evaluation using a tissue welding model. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1996;18(4):335-44.

108. Ngeow WC. 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*. 2010;109(3):357-66.
109. Menovsky T, Beek JF. Laser, fibrin glue, or suture repair of peripheral nerves: a comparative functional, histological, and morphometric study in the rat sciatic nerve. *Journal of Neurosurgery*. 2001;95(4):694-9.
110. Lauto A, Trickett R, Malik R, Dawes JM, Owen ER. Laser-activated solid protein bands for peripheral nerve repair: An in vivo study. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1997;21(2):134-41.
111. Menovsky T, Beek JF. Carbon dioxide laser-assisted nerve repair: Effect of solder and suture material on nerve regeneration in rat sciatic nerve. *Microsurgery*. 2003;23(2):109-16.
112. Lauto A, Foster LJR, Ferris L, Avolio A, Zwaneveld N, Poole-Warren LA. Albumin-genipin solder for laser tissue repair. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2004;35(2):140-5.
113. Lauto A, Stewart R, Ohebshalom M, Nikkoi ND, Felsen D, Poppas DP. Impact of solubility on laser tissue-welding with albumin solid solders. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2001;28(1):44-9.
114. Shahbazi J, Marcal H, Watson S, Wakefield D, Sarris M, Foster LJR. Sutureless Sealing of Penetrating Corneal Wounds Using a Laser-Activated Thin Film Adhesive. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2011;43(6):490-8.
115. Pereira MJN, Ouyang B, Sundback CA, Lang N, Friehs I, Mureli S, et al. A Highly Tunable Biocompatible and Multifunctional Biodegradable Elastomer. *Advanced Materials*. 2013;25(8):1209-15.
116. O'Neill AC, Randolph MA, Bujold KE, Kochevar IE, Redmond RW, Winograd JM. Photochemical Sealing Improves Outcome Following Peripheral Neuroorrhaphy. *Journal of Surgical Research*. 2009;151(1):33-9.
117. BYe P. Welding and related technologies for medical applications. *Avtomaticheskaya Svarka (Automatic Welding)*. 2008;11(667):13-23.

118. Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrosurgery: History, principles, and current and future uses. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(3):520-30.

119. Пахлеваниян В, Колесников С. Электрокоагуляционный гемостаз, преимущества и недостатки. *Научные ведомости Белгородского государственного университета Серия: Медицина Фармация*. 2016;33(5 (226)).

120. Долецкий С, Драбкин Р, Ленюшкин А. *Высокочастотная электрохирургия*. М: Медицина. 1980;196:1.

121. Madani A, Jones DB, Fuchshuber P, Robinson TN, Feldman LS. Fundamental Use of Surgical Energy (TM) (FUSE): a curriculum on surgical energy-based devices. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2014;28(9):2509-12.

122. SAGES Manual on the Fundamental Use of Surgical Energy (FUSE). *Sages Manual on the Fundamental Use of Surgical Energy (Fuse)*. 2012:1-266.

123. Stillings D. John Wesley: philosopher of electricity. *Medical instrumentation*. 1973;7(5):307-.

124. Wang K, Advincula AP. "Current thoughts" in electrosurgery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;97(3):245-50.

125. Malis LI. Electrosurgery and bipolar technology. *Neurosurgery*. 2006;58(2):1-11.

126. Dubiel B, Shires PK, Korvick D, Chekan EG. Electromagnetic Energy Sources in Surgery. *Veterinary Surgery*. 2010;39(8):909-24.

127. Manouras A, Markogiannakis HE, Kekis PB, Lagoudianakis EE, Fleming B. Novel hemostatic devices in thyroid surgery: electrothermal bipolar vessel sealing system and harmonic scalpel. *Expert Review of Medical Devices*. 2008;5(4):447-66.

128. Zhang L, Li N, Yang X, Chen J. A meta-analysis comparing the outcomes of LigaSure Small Jaw versus clamp-and-tie technique or Harmonic Focus Scalpel in thyroidectomy. *Medicine*. 2017;96(11).

129. Bangash A, Khan N, Azeem I, Sadiq M. Technique of clamp-tie thyroidectomy versus Harmonic focus R. Is there a need for technology? *Journal of the Scientific Society*. 2014;41(1):10.
130. Dionigi G, Bacuzzi A, Boni L, Rovera F, Piantanida E, Tanda ML, et al. Influence of new technologies on thyroid surgery: state of the art. *Expert Review of Medical Devices*. 2005;2(5):547-57.
131. Buysse SP, Kennedy JS, Lukianow SW, Ryan TP, inventors; Valleylab Inc (Vall-C) Valleylab Inc (Vall-C) Sherwood Services Ag (Shes-C) Sherwood Services Ag (Shes-C) Sherwood Services Ag (Shes-C) Sherwood Services Ag (Shes-C), assignee. Electrosurgical energy delivery system for sealing vessels of patient - uses combination of application of pressure and variably controlled application of electrical energy to melt proteins of tissue to produce join without charring patent WO9710763-A1; AU9662378-A; EP862386-A1; US5827271-A; JP10510460-W; MX9801151-A1; AU723001-B; JP3207435-B2; CA2228890-C; EP862386-B1; DE69621636-E; ES2174078-T3.
132. Janssen PF, Brolmann HAM, Huirne JAF. Causes and prevention of laparoscopic ureter injuries: an analysis of 31 cases during laparoscopic hysterectomy in the Netherlands. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2013;27(3):946-56.
133. Macario A, Dexter F, Sypal J, Cosgriff N, Heniford BT. Operative Time and Other Outcomes of the Electrothermal Bipolar Vessel Sealing System (LigaSure (TM)) Versus Other Methods for Surgical Hemostasis: A Meta-Analysis. *Surgical Innovation*. 2008;15(4):284-91.
134. Hruby GW, Marruffo FC, Durak E, Collins SM, Pierorazio P, Humphrey PA, et al. Evaluation of surgical energy devices for vessel sealing and peripheral energy spread in a porcine model. *Journal of Urology*. 2007;178(6):2689-93.
135. Ergul E, Ucar AE, Yalcin S, Kusdemir A. The PlasmaKinetic tissue management system in thyroid surgery. *Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy*. 2009;110(1):49-53.

136. Richter S, Kollmar O, Neunhoeffler E, Schilling MK, Menger MD, Pistorius G. Differential response of arteries and veins to bipolar vessel sealing: Evaluation of a novel reusable device. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2006;16(2):149-55.
137. Person B, Vivas DA, Ruiz D, Talcott M, Coad JE, Wexner SD. Comparison of four energy-based vascular sealing and cutting instruments: A porcine model. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2008;22(2):534-8.
138. Schuld J, Sperling J, Kollmar O, Menger MD, Schilling MK, Richter S, et al. The Nightknife (c): Evaluation of Efficiency and Quality of Bipolar Vessel Sealing. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2011;21(7):659-63.
139. Milsom J, Trencheva K, Monette S, Pavoov R, Shukla P, Ma J, et al. Evaluation of the Safety, Efficacy, and Versatility of a New Surgical Energy Device (THUNDERBEAT) in Comparison with Harmonic ACE, LigaSure V, and EnSeal Devices in a Porcine Model. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2012;22(4):378-86.
140. Kowalski BW, Bierca J, Zmora J, Kolodziejczak M, Kosim A, Fraczek M. Usefulness of electrosurgical techniques in thyroid gland surgery. *Polski przegląd chirurgiczny*. 2012;84(5):225-9.
141. Luo Y, Li X, Dong J, Sun W. A comparison of surgical outcomes and complications between hemostatic devices for thyroid surgery: a network meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(3):1269-78.
142. Frew JW. Performing surgery with a single electron: electrosurgery and quantum mechanics. *Anz Journal of Surgery*. 2009;79(10):680-2.
143. Phillips CK, Hruby GW, Mirabile G, Motamedinia P, Durak E, Lehman DS, et al. The effect of intraluminal content on the bursting strength of vessels ligated with the Harmonic ACE and LigaSure V. *Journal of Endourology*. 2008;22(6):1383-7.
144. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Radiofrequency tissue ablation: Importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Academic Radiology*. 1996;3(3):212-8.

145. Li X, Borduin R, Chen RK, Li W. The Effect of Compression Force Uniformity on Bipolar Tissue Welding. *Journal of Manufacturing Science and Engineering-Transactions of the Asme*. 2017;139(5).
146. Li X, Chen R, Li W. An Experimental Study on Bipolar Tissue Hemostasis and Its Dynamic Impedance. *Journal of Manufacturing Science and Engineering-Transactions of the Asme*. 2018;140(6).
147. Vallfors B, Bergdahl B. Automatically controlled bipolar electrocoagulation--"COA-COMP". *Neurosurgical review*. 1984;7(2-3):187-9.
148. Dodde R, Shih A, Advincula AP. A Novel Technique for Demonstrating the Real-Time Subsurface Tissue Thermal Profile of Two Energized Surgical Instruments. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2009;16(5):599-603.
149. Tirelli G, Camilot D, Bonini P, Del Piero GC, Biasotto M, Quatela E. Harmonic Scalpel and Electrothermal Bipolar Vessel Sealing System in Head and Neck Surgery: A Prospective Study on Tissue Heating and Histological Damage on Nerves. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology*. 2015;124(11):852-8.
150. Campbell PA, Cresswell AB, Frank TG, Cuschieri A. Real-time thermography during energized vessel sealing and dissection. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2003;17(10):1640-5.
151. Lee K-E, Jee H-G, Kim H-Y, Park W-S, Park S-H, Youn Y-K. Development of a canine model for recurrent laryngeal injury by harmonic scalpel. *Laboratory animal research*. 2012;28(4):223-8.
152. Owaki T, Nakano S, Arimura K, Aikou T. The ultrasonic coagulating and cutting system injures nerve function. *Endoscopy*. 2002;34(7):575-9.
153. Chen P, Piao X, Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Acta Neuropathologica*. 2015;130(5):605-18.
154. Wagenpfeil J, Schoellig C, Mayer V, Feuer R, Nold B, Neugebauer A, et al. In silico evaluation of geometry variations with respect to the thermal spread during coagulation of egg white using bipolar vessel sealing instruments. *Biomedical Engineering Online*. 2016;15.

155. Kramer EA, Rentschler ME. Energy-Based Tissue Fusion for Sutureless Closure: Applications, Mechanisms, and Potential for Functional Recovery. *Annual Review of Biomedical Engineering*, Vol 20. 2018;20:1-20.
156. Brecht L, Wallwiener M, Schott S, Domschke C, Dinkic C, Golatta M, et al. Implementation of a novel efficacy score to compare sealing and cutting devices in a porcine model. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2018;32(2):1002-11.
157. Kirschbaum A, Ruedell F, Pehl A, Bartsch DK. More compression improves sealing effect on larger pulmonary arteries. *Journal of Surgical Research*. 2016;201(1):202-7.
158. Schober R, Ulrich F, Sander T, Durselen H, Hessel S. Laser-induced alteration of collagen substructure allows microsurgical tissue welding. *Science*. 1986;232(4756):1421-2.
159. Fenner JW, Martin W, Moseley H, Wheatley DJ. Dehydration - a model for (low-temperature) argon-laser tissue bonding. *Physics in Medicine and Biology*. 1994;39(12):2147-60.
160. Pabittei DR, de Boon W, Heger M, van Golen RF, Balm R, Legemate DA, et al. Laser-assisted vessel welding: state of the art and future outlook. *Journal of clinical and translational research*. 2015;1(2):1-18.
161. Лазаренко ВА, Привалова ИЛ, Липатов ВА, Затолокина МА, Гамазинов ИН, Проскурина ИВ. Морфологические критерии травматического повреждения седалищного нерва и окружающих его тканей в экспериментальных исследованиях на лабораторных крысах (обзор литературы). *Innova*. 2016(4 (5)).
162. Bergdahl B, Vallfors B. Studies on coagulation and the development of an automatic computerized bipolar coagulator - technical note. *Journal of Neurosurgery*. 1991;75(1):148-51.
163. Song C, Tang B, Campbell PA, Cuschieri A. Thermal spread and heat absorbance differences between open and laparoscopic surgeries during energized

dissections by electrosurgical instruments. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2009;23(11):2480-7.

164. Wham RH, Buysse SP, Orszulak JH. Vessel sealing system. Google Patents; 2008.

165. Katsuno G, Nagakari K, Fukunaga M. Comparison of Two Different Energy-Based Vascular Sealing Systems for the Hemostasis of Various Types of Arteries: A Porcine Model-Evaluation of Ligasure ForceTriad (TM). *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2010;20(9):747-51.

166. Lachanas VA, Hajjiioannou JK, Karatzias GT, Filios D, Koutsias S, Mourgelas C. Comparison of LigaSure vessel sealing system, harmonic scalpel, and cold knife tonsillectomy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007;137(3):385-9.

167. Прудков МК, Харламов МО, Лунев ЮК, inventorsНабор инструментов для оперирования из малых разрезов. Патент РФ2005.

168. Чайковський ЮБ, Корсак АВ, Чвертко НА, Чернець ОВ, inventorsЕлектрохірургічний пристрій для біполярного високочастотного зварювання нервових тканин тварини та людини. Україна2016.

169. Осико ВВ, Салюк ВА, Нефедов СМ, inventorsЭлектрохирургический биполярный пинцет. Патент РФ2014.

170. Haegner U, Handrock M, Schade H. "Ultrasound tonsillectomy" compared with the conventional method. *Hno*. 2002;50(9):836-43.

171. Ruggiero R, Docimo G, Bosco A, Volpe ML, Terracciano G, Gubitosi A, et al. Update on sutureless thyroidectomy. *Giornale Di Chirurgia*. 2018;39(1):45-50.

172. Ninomiya K, Kitano S, Yoshida T, Bando T, Baatar D, Matsumoto T, et al. The efficacy of laparoscopic coagulating shears for arterial division and hemostasis in porcine arteries. *Surgical Endoscopy-Ultrasound and Interventional Techniques*. 2000;14(2):131-3.

173. Dean A, Alamillos F, Centella I, Garcia-Alvarez S. Neck dissection with the harmonic scalpel in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014;42(1):84-7.

174. Tolone S, Bondanese M, Ruggiero R, Gili S, Pirozzi R, Parisi S, et al. Outcomes of sutureless total thyroidectomy in elderly. *International Journal of Surgery*. 2016;33:S16-S9.
175. Кривцун І, Квасницький В, Максимов С, Єрмолаєв Г. Спеціальні способи зварювання. Підручник Патон БЄ (ред) Миколаїв, НУК. 2017.
176. Патон БЄ, Чернець ОВ, Дубко АГ, inventorsСпосіб з'єднання зварюванням біологічних тканин людей і тварин з використанням високочастотного струму. Україна2014.
177. Патон Б. Электрическая сварка мягких тканей в хирургии. Автоматическая сварка. 2004.
178. Пасечникова Н, Уманец Н, Артемов А, Васильченко В. Высокочастотная электросварка тканей заднего отдела глазного яблока (модифицированный генератор ЕК-300М1) с применением оригинального моно- и биполярного инструментария. *Офтальмологический журнал*. 2012(2):45-9.
179. Драгомирецкий НЯ, Лебедев АВ. Метод высокочастотной электросварки биологических тканей в офтальмологии. *Биомедицинская инженерия и электроника*. 2017(4 (18)).
180. Явдошко АС, Лебедев АВ. Моделирование тепловых процессов электрохирургического инструмента в solidworks. *Биомедицинская инженерия и электроника*. 2018(2 (21)).
181. Vargas ME, Barres BA. Why is Wallerian degeneration in the CNS so slow? *Annual Review of Neuroscience*. 2007;30:153-79.
182. Chang B, Quan Q, Lu S, Wang Y, Peng J. Molecular mechanisms in the initiation phase of Wallerian degeneration. *European Journal of Neuroscience*. 2016;44(4):2040-8.
183. Doron-Mandel E, Fainzilber M, Terenzio M. Growth control mechanisms in neuronal regeneration. *Febs Letters*. 2015;589(14):1669-77.
184. Geden MJ, Deshmukh M. Axon degeneration: context defines distinct pathways. *Current Opinion in Neurobiology*. 2016;39:108-15.

185. Avellino AM, Dailey AT, Harlan JM, Sharar SR, Winn RK, McNutt LD, et al. Blocking of up-regulated ICAM-1 does not prevent macrophage infiltration during Wallerian degeneration of peripheral nerve. *Experimental neurology*. 2004;187(2):430-44.
186. Defrancesco-Lisowitz A, Lindborg JA, Niemi JP, Zigmond RE. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *Neuroscience*. 2015;302:174-203.
187. Arthur-Farraj PJ, Latouche M, Wilton DK, Quintes S, Chabrol E, Banerjee A, et al. c-Jun Reprograms Schwann Cells of Injured Nerves to Generate a Repair Cell Essential for Regeneration. *Neuron*. 2012;75(4):633-47.
188. Khuong HT, Kumar R, Senjaya F, Grochmal J, Ivanovic A, Shakhbazau A, et al. Skin derived precursor Schwann cells improve behavioral recovery for acute and delayed nerve repair. *Experimental Neurology*. 2014;254:168-79.
189. Yang S-H, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene*. 2013;513(1):1-13.
190. Chan KM, Gordon T, Zochodne DW, Power HA. Improving peripheral nerve regeneration: From molecular mechanisms to potential therapeutic targets. *Experimental Neurology*. 2014;261:826-35.
191. Gaudet AD, Popovich PG, Ramer MS. Wallerian degeneration: Gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2011;8.
192. Ydens E, Cauwels A, Asselbergh B, Goethals S, Peeraer L, Lornet G, et al. Acute injury in the peripheral nervous system triggers an alternative macrophage response. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9.
193. Benarroch EE. Acquired axonal degeneration and regeneration Recent insights and clinical correlations. *Neurology*. 2015;84(20):2076-85.
194. Yi S, Zhang H, Gong L, Wu J, Zha G, Zhou S, et al. Deep Sequencing and Bioinformatic Analysis of Lesioned Sciatic Nerves after Crush Injury. *Plos One*. 2015;10(12).

195. Cattin A-L, Lloyd AC. The multicellular complexity of peripheral nerve regeneration. *Current Opinion in Neurobiology*. 2016;39:38-46.
196. Mendoza MC, Er EE, Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. *Trends in Biochemical Sciences*. 2011;36(6):320-8.
197. Napoli I, Noon LA, Ribeiro S, Kerai AP, Parrinello S, Rosenberg LH, et al. A Central Role for the ERK-Signaling Pathway in Controlling Schwann Cell Plasticity and Peripheral Nerve Regeneration In Vivo. *Neuron*. 2012;73(4):729-42.
198. Brushart TM, Aspalter M, Griffin JW, Redett R, Hameed H, Zhou C, et al. Schwann cell phenotype is regulated by axon modality and central-peripheral location, and persists in vitro. *Experimental Neurology*. 2013;247:272-81.
199. Garratt AN, Britsch S, Birchmeier C. Neuregulin, a factor with many functions in the life of a Schwann cell. *Bioessays*. 2000;22(11):987-96.
200. Tsujino H, Kondo E, Fukuoka T, Dai Y, Tokunaga A, Miki K, et al. Activating transcription factor 3 (ATF3) induction by axotomy in sensory and motoneurons: A novel neuronal marker of nerve injury. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2000;15(2):170-82.
201. Kataoka K, Kanje M, Dahlin LB. Induction of activating transcription factor 3 after different sciatic nerve injuries in adult rats. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. 2007;41(4):158-66.
202. Hanz S, Perlson E, Willis D, Zheng JQ, Massarwa R, Huerta JJ, et al. Axoplasmic importins enable retrograde injury signaling in lesioned nerve. *Neuron*. 2003;40(6):1095-104.
203. Saito H, Dahlin LB. Expression of ATF3 and axonal outgrowth are impaired after delayed nerve repair. *Bmc Neuroscience*. 2008;9.
204. Kuyucu E, Gumus B, Erbas O, Oltulu F, Bora A. Exenatide promotes regeneration of injured rat sciatic nerve. *Neural Regeneration Research*. 2017;12(4):637-43.
205. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Rassouli MB. Neuroprotective effect of Lovastatin on motor deficit induced by sciatic nerve crush in the rat. *European Journal of Pharmacology*. 2017;812:121-7.

206. Jessen KR, Mirsky R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *Journal of Physiology-London*. 2016;594(13):3521-31.
207. Bontioti EN, Kanje M, Dahlin LB. Regeneration and functional recovery in the upper extremity of rats after various types of nerve injuries. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2003;8(3):159-68.
208. Alant JDdV, Senjaya F, Ivanovic A, Forden J, Shakhbazau A, Midha R. The Impact of Motor Axon Misdirection and Attrition on Behavioral Deficit Following Experimental Nerve Injuries. *Plos One*. 2013;8(11).
209. Martini R, Schachner M, Brushart TM. The L2/Hnk-1 carbohydrate is preferentially expressed by previously motor axon-associated schwann-cells in reinnervated peripheral-nerves. *Journal of Neuroscience*. 1994;14(11):7180-91.
210. Valls-Sole J, Castillo CD, Casanova-Molla J, Costa J. Clinical consequences of reinnervation disorders after focal peripheral nerve lesions. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(2):219-28.
211. Steinbach JH. Neuromuscular-junctions and alpha-bungarotoxin-binding sites in denervated and contralateral cat skeletal-muscles. *Journal of Physiology-London*. 1981;313(APR):513-&.
212. Sakuma M, Gorski G, Sheu S-H, Lee S, Barrett LB, Singh B, et al. Lack of motor recovery after prolonged denervation of the neuromuscular junction is not due to regenerative failure. *European Journal of Neuroscience*. 2016;43(3):451-62.
213. Chao T, Frump D, Lin M, Caiozzo VJ, Mozaffar T, Steward O, et al. Matrix metalloproteinase 3 deletion preserves denervated motor endplates after traumatic nerve injury. *Annals of Neurology*. 2013;73(2):210-23.
214. Mu L, Sobotka S, Chen J, Nyirenda T. Reinnervation of denervated muscle by implantation of nerve-muscle-endplate band graft to the native motor zone of the target muscle. *Brain and Behavior*. 2017;7(6).
215. Gutmann E. Factors affecting recovery of motor function after nerve lesions. *Journal of neurology and psychiatry*. 1942;5(3-4):81.

216. Gordon T. Electrical Stimulation to Enhance Axon Regeneration After Peripheral Nerve Injuries in Animal Models and Humans. *Neurotherapeutics*. 2016;13(2):295-310.
217. Griffin JW, Thompson WJ. Biology and Pathology of Nonmyelinating Schwann cells. *Glia*. 2008;56(14):1518-31.
218. Lee HK, Shin MK, Jung J, Seo S-Y, Baek S-Y, Park HT. Proteasome Inhibition Suppresses Schwann Cell Dedifferentiation In Vitro and In Vivo. *Glia*. 2009;57(16):1825-34.
219. Guertin AD, Zhang DP, Mak KS, Alberta JA, Kim HA. Microanatomy of axon/glia signaling during Wallerian degeneration. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(13):3478-87.
220. Шнайдер Н, Дмитренко Д, Сапронова М. Перспективы генной терапии в периферической реиннервации. *Современные проблемы науки и образования*. 2016(2):287-.
221. Li M, Zhang P, Li H, Zhu Y, Cui S, Yao D. TGF-beta 1 is critical for wallerian degeneration after rat sciatic nerve injury. *Neuroscience*. 2015;284:759-67.
222. Мументалер М, Штер М, Мюллер-Фаль Г. редакторы. Поражения периферических нервов и корешковые синдромы. 2013.
223. Peker F, Solakoglu C, Yuksel F, Kutlay M. Effects of time lapse on results of partial nerve injury repair. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2005;21(2):145-9.
224. Wu P, Spinner RJ, Gu YD, Yaszemski MJ, Windebank AJ, Wang H. Delayed repair of the peripheral nerve: A novel model in the rat sciatic nerve. *Journal of Neuroscience Methods*. 2013;214(1):37-44.
225. Demedinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional-condition of rat sciatic-nerve based on measurements made from walking tracks. *Experimental Neurology*. 1982;77(3):634-43.
226. Цимбалюк В, Молотковець В, Медведєв В, Лузан Б, Петрів Т. Ефективність зварного з'єднання ушкодженого периферичного нерва щура за

даними оцінки функціонального індексу сідничого нерва. Український неврологічний журнал. 2017(2):63-8.

227. De Souza AS, Da Silva CA, Del Bel EA. Methodological evaluation to analyze functional recovery after sciatic nerve injury. *Journal of Neurotrauma*. 2004;21(5):627-35.

228. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating-scale for open-field testing in rats. *Journal of Neurotrauma*. 1995;12(1):1-21.

229. Demedinaceli L, Derenzo E, Wyatt RJ. Rat sciatic functional index data management-system with digitized input. *Computers and Biomedical Research*. 1984;17(2):185-92.

230. Oliveira EF, Mazzer N, Barbieri CH, Selli R. Correlation between functional index and morphometry to evaluate recovery of the rat sciatic nerve following crush injury: Experimental study. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2001;17(1):69-75.

231. Mendonca AC, Barbieri CH, Mazzer N. Directly applied low intensity direct electric current enhances peripheral nerve regeneration in rats. *Journal of Neuroscience Methods*. 2003;129(2):183-90.

232. Raso VVM, Barbieri CH, Mazzer N, Fasan VS. Can therapeutic ultrasound influence the regeneration of peripheral nerves? *Journal of Neuroscience Methods*. 2005;142(2):185-92.

233. Sadraie SH, Parivar K, Arabi F, Moattari M, Kaka G, Mansouri K. E Study of transected sciatic nerve repair by amniotic membrane with betamethasone in adult albino wistar rats. *Archives of Iranian Medicine*. 2016;19(9):612-7.

234. Guo Q, Liu C, Hai B, Ma T, Zhang W, Tan J, et al. Chitosan conduits filled with simvastatin/Pluronic F-127 hydrogel promote peripheral nerve regeneration in rats. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*. 2018;106(2):787-99.

235. Si H-B, Zeng Y, Lu Y-R, Cheng J-Q, Shen B. Control-released basic fibroblast growth factor-loaded poly-lactic-co-glycolic acid microspheres promote

sciatic nerve regeneration in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(2):429-36.

236. Rateb EE, Amin SN, El-Tablawy N, Rashed LA, El-Attar S. Effect of melatonin supplemented at the light or dark period on recovery of sciatic nerve injury in rats. *Excli Journal*. 2017;16:138-50.

237. Tsymbaliuk VI, Petriv TI, Molotkovets VY, Vasyliiev RG, Tatarchuk MM, Burkush, II. Development of walking track device for functional recovery analysis after experimental sciatic nerve injury. *World of Medicine and Biology*. 2017;61(3):157-60.

238. Monte-Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Yamasita AC, Barbieri G. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? *Journal of Neuroscience Methods*. 2008;170(2):255-61.

239. Dellon ES, Dellon AL. Functional assessment of neurologic impairment - track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1991;88(4):686-94.

240. Varejao ASP, Meek MF, Ferreira AJA, Patricio JAB, Cabrita AMS. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *Journal of Neuroscience Methods*. 2001;108(1):1-9.

241. Цимбалюк В.І., Молотковець В.Ю., Петрів Т.І., Медведєв В.В., Лузан Б.М. винахідники; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, патентовласник. Пристрій для проведення тесту "ходьби по доріжці". Патент України №118157, МПК: G09В 23/28. Заявка № u201701184; 2017 лип 25.

242. Цимбалюк В.І., Молотковець В.Ю., Петрів Т.І., Медведєв В.В., Лузан Б.М., винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб визначення функціонального індексу сідничого нерва у щурів. Патент України №118156, МПК: G09В 23/28. Заявка № u201701183; 2017 лип 25.

243. Bain JR, Mackinnon SE, Hudson AR, Falk RE, Falk JA, Hunter DA, et al. Preliminary-report of peripheral-nerve allografting in primates immunosuppressed with cyclosporine-a. *Transplantation Proceedings*. 1989;21(1):3176-7.

244. Carlton J, editor Quantitating integrated muscle function following reinnervation. *Surg Forum*; 1979.
245. Forman DS, Berenberg RA. Regeneration of motor axons in rat sciatic-nerve studied by labeling with axonally transported radioactive proteins. *Brain Research*. 1978;156(2):213-25.
246. Forman DS, Wood DK, Desilva S. Rate of regeneration of sensory axons in transected rat sciatic-nerve repaired with epineurial sutures. *Journal of the Neurological Sciences*. 1979;44(1):55-9.
247. Navarro X, Udina E. Methods and protocols in peripheral nerve regeneration experimental research: part iii-electrophysiological evaluation. *Essays on Peripheral Nerve Repair and Regeneration*. 2009;87:105-26.
248. Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, Seltzer Z, et al. Autotomy following peripheral-nerve lesions - experimental anesthesia dolorosa. *Pain*. 1979;7(2):103-13.
249. Coderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Autotomy following sciatic and saphenous nerve sections - sparing of the medial toes after treatment of the sciatic-nerve with capsaicin. *Experimental Neurology*. 1986;91(2):355-65.
250. Sporelozokat RE, Edwards PM, Hepgul KT, Savas A, Gispén WH. A simple method for reducing autotomy in rats after peripheral-nerve lesions. *Journal of Neuroscience Methods*. 1991;36(2-3):263-5.
251. Kingery WS, Castellote JM, Maze M. Methylprednisolone prevents the development of autotomy and neuropathic edema in rats, but has no effect on nociceptive thresholds. *Pain*. 1999;80(3):555-66.
252. Hare GMT, Evans PJ, Mackinnon SE, Best TJ, Bain JR, Szalai JP, et al. Walking track analysis - a long-term assessment of peripheral-nerve recovery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1992;89(2):251-8.
253. Kobayashi J, Mackinnon SE, Watanabe O, Ball DJ, Gu XM, Hunter DA, et al. The effect of duration of muscle denervation on functional recovery in the rat model. *Muscle & Nerve*. 1997;20(7):858-66.

254. Sarikcioglu L, Oguz N. Exercise training and axonal regeneration after sciatic nerve injury. *International Journal of Neuroscience*. 2001;109(3-4):173-7.
255. Sener U, Martinez-Thompson J, Laughlin RS, Dimberg EL, Rubin DI. Needle electromyography and histopathologic correlation in myopathies. *Muscle & Nerve*. 2019;59(3):315-20.
256. Overgaard K, Nielsen OB, Flatman JA, Clausen T. Relations between excitability and contractility in rat soleus muscle: role of the Na⁺-K⁺ pump and Na⁺/K⁺ gradients. *Journal of Physiology-London*. 1999;518(1):215-25.
257. Scaglioni G, Narici MV, Maffiuletti NA, Pensini M, Martin A. Effect of ageing on the electrical and mechanical properties of human soleus motor units activated by the H reflex and M wave. *Journal of Physiology-London*. 2003;548(2):649-61.
258. Tan AM, Chakrabarty S, Kimura H, Martin JH. Selective Corticospinal Tract Injury in the Rat Induces Primary Afferent Fiber Sprouting in the Spinal Cord and Hyperreflexia. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(37):12896-908.
259. Call JA, Warren GL, Verma M, Lowe DA. Acute failure of action potential conduction in mdx muscle reveals new mechanism of contraction-induced force loss. *Journal of Physiology-London*. 2013;591(15):3765-76.
260. Liu J, Li S, Li X, Klein C, Rymer WZ, Zhou P. Suppression of stimulus artifact contaminating electrically evoked electromyography. *Neurorehabilitation*. 2014;34(2):381-9.
261. Рогожин А, Девликамова Ф. Электромиография в диагностике радикулопатий. *Нервно-мышечные болезни*. 2013(2).
262. Carlson BM. The Biology of Long-Term Denervated Skeletal Muscle. *European journal of translational myology*. 2014;24(1):3293-.
263. Nakagawa K, Tamaki H, Hayao K, Yotani K, Ogita F, Yamamoto N, et al. Electrical Stimulation of Denervated Rat Skeletal Muscle Retards Capillary and Muscle Loss in Early Stages of Disuse Atrophy. *Biomed Research International*. 2017.
264. Tamaki H, Yotani K, Ogita F, Hayao K, Kirimto H, Onishi H, et al. Low-Frequency Electrical Stimulation of Denervated Skeletal Muscle Retards Muscle and

Trabecular Bone Loss in Aged Rats. *International Journal of Medical Sciences*. 2019;16(6):822-30.

265. Иванов А, Норкин И, Нинель В, Щаницын И, Шутров И, Пучиньян Д. Особенности изменений микроциркуляции при регенерации седалищного нерва в условиях эксперимента. *Фундаментальные исследования*. 2014;2(4).

266. Щаницын И, Иванов А, Бажанов С, Ульянов В, Норкин И, Нинель В, et al. Методы изучения изменений в спинном мозге при травматических повреждениях периферического нерва. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014;13(1):13-22.

267. Гехт Б, Касаткина Л, Самойлов М, Санадзе А. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Изд-во ТРТУ. 1997;370.

268. Han D, Lu J, Xu L, Xu J. Comparison of two electrophysiological methods for the assessment of progress in a rat model of nerve repair. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(2):2392-8.

269. Никитин С. Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии. *Нервно-мышечные болезни*. 2015;5(2).

270. Somensi DN, Costa Teixeira RK, Feijo DH, Loureiro KD, Valente AL, Ferreira de Carvalho LT, et al. Does the type of electrode affect the electromyoneurographic parameters in rats? *Acta Cirurgica Brasileira*. 2019;34(3).

271. Stecker MM, Baylor K. Peripheral nerve at extreme low temperatures 1: Effects of temperature on the action potential. *Cryobiology*. 2009;59(1):1-11.

272. Молотковець В, Цимбалюк В, Корсак А, Ліходієвський В, Чайковський Ю. Морфологія регенераційної невроми травмованого периферійного нерва за умов відтворення негайного зварного епіневрального з'єднання кукс та часткової іммобілізації кінцівки. *Мир медицини и биологии*. 2017;13(4 (62)).

273. Молотковець В. Морфологічні зміни нерва після відновного лікування із застосуванням електрозварної технології (експериментальне дослідження). *Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия*. 2019(1 (27)).

274. Kolomiitsev AK, Chaikovskii IB, Tereshchenko TL. Rapid method of silver nitrate impregnation of elements of the peripheral nervous system suitable for celloidin and paraffin sections. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1981;81(8):93-6.
275. Bhatt NK, Mejias C, Kallogjeri D, Gale DC, Park AM, Paniello RC. Potassium Titanyl Phosphate Laser Welding Following Complete Nerve Transection. *Laryngoscope*. 2017;127(7):1525-30.
276. Felix SP, Lopes FRP, Marques SA, Martinez AMB. Comparison between suture and fibrin glue on repair by direct coaptation or tubulization of injured mouse sciatic nerve. *Microsurgery*. 2013;33(6):468-77.
277. Leite APS, Pinto CG, Tiburcio FC, Sartori AA, Rodrigues AD, Barraviera B, et al. Heterologous fibrin sealant potentiates axonal regeneration after peripheral nerve injury with reduction in the number of suture points. *Injury-International Journal of the Care of the Injured*. 2019;50(4):834-47.
278. Willand MP, Chiang CD, Zhang JJ, Kemp SWP, Borschel GH, Gordon T. Daily Electrical Muscle Stimulation Enhances Functional Recovery Following Nerve Transection and Repair in Rats. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2015;29(7):690-700.
279. Maciel FO, Viterbo F, Chuvukian Chinaque LdF, Souza BM. Effect of electrical stimulation of the cranial tibial muscle after end-to-side neurorrhaphy of the peroneal nerve in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2013;28(1):39-47.
280. Li T, Sui ZG, Matsuno A, Ten H, Oyama K, Ito A, et al. Fabrication and Evaluation of a Xenogeneic Decellularized Nerve-Derived Material: Preclinical Studies of a New Strategy for Nerve Repair. *Neurotherapeutics*.
281. Li R, Chen L, Fu J, Liu Z, Wang S, Pan Y. Promoting peripheral nerve regeneration with biodegradable poly (DL-lactic acid) films. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(7):8057-65.
282. Yao P, Li P, Jiang J-j, Li H-y. Anastomotic stoma coated with chitosan film as a betamethasone dipropionate carrier for peripheral nerve regeneration. *Neural Regeneration Research*. 2018;13(2):309-16.

283. Siemionow M, Uygur S, Ozturk C, Siemionow K. Techniques and materials for enhancement of peripheral nerve regeneration: A literature review. *Microsurgery*. 2013;33(4):318-28.
284. Martins RS, Siqueira MG, Da Silva CF, Plese JPP. Overall assessment of regeneration in peripheral nerve lesion repair using fibrin glue, suture, or a combination of the 2 techniques in a rat model. Which is the ideal choice? *Surgical Neurology*. 2005;64:S10-S6.
285. Центр медичної статистики МОЗ України, Інформації УБМ-С. [Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/news.html?id=242>.
286. Алексеенко С, Дробот Е. Профилактика заболеваний: учебное пособие. Издательство: Академия Естествознания-2015–245 с. 2015.
287. Вікіпедії Мз. Тривалість життя в Україні 2019, липень 29 Available from:<https://uk.wikipedia.org/wiki>.
288. Ruch DS, Smith AM. Articulating external fixation to overcome nerve gaps in lower extremity trauma. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2003;17(4):290-4.
289. Bai L, Wang T-b, Wang X, Zhang W-w, Xu J-h, Cai X-m, et al. Use of nerve elongator to repair short-distance peripheral nerve defects: a prospective randomized study. *Neural Regeneration Research*. 2015;10(1):79-83.
290. Socolovsky M, Bataglia D, Barousse R, Robla-Costales J. Use of ultrasound and targeted physiotherapy in the management of a nerve suture performed under joint flexion. *Acta Neurochirurgica*. 2018;160(8):1597-601.
291. Revol M, Servant JM, Banzet P. A Technique for peripheral-nerve suture. *Journal De Chirurgie*. 1988;125(1):48-51.
292. Kontogeorgakos VA, Mavrogenis AF, Megaloikonomos PD, Panagopoulos GN, Koutalos A, Vekris MD. Bifid median nerve complete transection at the wrist. *Journal of long-term effects of medical implants*. 2016;26(4).
293. Liu P, Peng J, Han G-H, Ding X, Wei S, Gao G, et al. Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural Regeneration Research*. 2019;14(8):1335-42.

294. Girouard M-P, Bueno M, Julian V, Drake S, Byrne AB, Fournier AE. The Molecular Interplay between Axon Degeneration and Regeneration. *Developmental Neurobiology*. 2018;78(10):978-90.