

На правах рукописи

Шутров Иван Евгеньевич

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ  
СТИМУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНО-РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ  
ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук

**Иванов Алексей Николаевич**

Официальные оппоненты:

**Меркулова Дина Мееровна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта ЦКБ №2 им Н.А. Семашко Департамента Здравоохранения ОАО «РЖД»;

**Решетняк Виталий Кузьмич** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», лаборатория общей патологии нервной системы, заведующий лабораторией.

**Ведущая организация:** ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, сайт: <http://dissovet.rudn.ru>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.203.06  
доктор биологических наук, доцент

**М.М. Азова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Реабилитация пациентов с травматическими поражениями периферической нервной системы является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, так как около 60% пострадавших преимущественно трудоспособного возраста становятся инвалидами [И.Н. Шевелев, 2005; С.И. Макарова, 2007; Ю.Б. Чайковский и др., 2010; О.Н. Древаль и др., 2015].

Спонтанная регенерация нерва ограничена размером его дефекта, образованием невротомы и формированием рубцовой ткани, поэтому на сегодняшний день хирургическое лечение, обеспечивающее направленную регенерацию нервных волокон, имеет ключевое значение при травме нервных стволов [M. Siemionow et al., 2009]. Однако часто клинические исходы оперативных вмешательств остаются неудовлетворительными [A. Faroni et al., 2015]. Это обусловлено тем, что процесс регенерации нервного ствола сложен и его реализации препятствует медленный рост нервных волокон через зону нейрорафии, короткий период поддержания регенеративных процессов, а также быстрое возникновение трофических изменений в денервированных тканях, которые могут иметь необратимый характер [E. Dedkov et al., 2002; T. Gordon et al., 2009]. Поэтому разработка методов стимуляции регенерации нервных волокон имеет крайне важное значение для решения проблемы реабилитации пациентов с повреждениями периферических нервов [R. Deumens et al., 2010; N. Peluffo et al., 2015].

**Степень разработанности темы.** Значительным преимуществом физиотерапевтических методов при лечении пациентов с повреждениями периферических нервов является минимальное количество побочных эффектов. При этом накопленные данные по применению различных физических факторов позволяют заключить, что одним из наиболее эффективных при травмах периферических нервов является электростимуляционное воздействие, которое оказывает положительные эффекты как на поврежденный нерв, так и на периневрально расположенные ткани, способствуя улучшению их трофики [A. Al-Majed et al., 2004; C. Xu et al., 2014].

Значительные перспективы имеют различные виды биостимуляции аллотканями, реализующие свое действие системно, то есть активирующие метаболические и репаративные процессы организма в целом [A.B. Рассохин, 2014; P. Hanines et al., 2012; C. Shen et al., 2013]. Данные литературы свидетельствуют о положительных результатах применения трансплантации

аллотканей при лечении травм нервной системы [В.И. Ноздрин и др., 2006; Е.В. Пасечникова и др., 2011; Э.Р. Мулдашев и др., 2014]. С целью биостимуляции используются плацента, кожа, бесклеточная амниотическая мембрана, печень, кровь, стекловидное тело [Н.Н. Даричева и др., 2011; И.В. Ржепаковский и др., 2014]. Однако использование аллотканей сопряжено с риском развития инфекционных и иммунных осложнений. С этой точки зрения перспективным представляется изучение регенеративного влияния трансплантации собственных тканей при повреждениях нервных стволов, поскольку позволяет избегать указанных недостатков.

В доступной литературе механизм стимулирующего влияния при трансплантации собственных тканей на регенеративные процессы при травме периферических нервов описан недостаточно, а также отсутствуют данные о возможностях комплексного применения тканевых трансплантатов и прямой электростимуляции для улучшения регенеративных процессов.

**Цель исследования.** разработка и экспериментальное обоснование применения способа комплексной стимуляции репаративно-регенеративных процессов при повреждениях седалищного нерва.

#### **Задачи исследования**

1. Исследовать микроциркуляторные, электрофизиологические и гистоморфологические нарушения, возникающие после пересечения и нейрорафии седалищного нерва у белых крыс.

2. Оценить в эксперименте влияние ауто трансплантации полнослойного кожного лоскута в межлопаточной области на динамику электрофизиологических, микроциркуляторных и гистоморфологических параметров, характеризующих репаративно-регенеративные процессы, после нейрорафии седалищного нерва.

3. Изучить влияние комплексного воздействия, включающего прямую электростимуляцию нервного ствола и ауто трансплантацию полнослойного кожного лоскута в межлопаточной области, на нарушения электрофизиологических, микроциркуляторных и гистоморфологических параметров, возникающих после нейрорафии седалищного нерва.

4. Изучить особенности реализации дистантного стимулирующего действия ауто трансплантации полнослойного кожного лоскута на микроциркуляцию у животных без повреждения нервных стволов.

5. Выявить саногенетические механизмы реализации регенеративного эффекта аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута в качестве компонента комплексной стимуляции репаративных процессов при повреждении периферического нерва.

**Научная новизна.** Впервые установлено, что аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута (АТПКЛ) в межлопаточную область обладает регенеративным действием при повреждении и нейрорафии седалищного нерва в условиях эксперимента, а также оказывает дистантный стимулирующий эффект на микроциркуляцию в пораженной конечности у белых крыс. Регенеративный эффект АТПКЛ проявляется уменьшением числа дегенеративно измененных нервных волокон в проксимальном участке сшитого нерва, увеличением интенсивности прорастания нервных волокон и повышением скорости проведения возбуждения через зону нейрорафии, а также ускорением реиннервации мышц и наступления импульсной стадии регенерации. Дистантное стимулирующее влияние АТПКЛ на микроциркуляцию при перерезке и нейрорафии седалищного нерва выражается в поддержании адекватного уровня перфузии тканей и уменьшении выраженности признаков денервационной гиперчувствительности сосудов пораженной конечности.

Изучена возможность применения комбинации АТПКЛ и прямой электростимуляции (ПЭС) при перерезке и нейрорафии седалищного нерва в условиях эксперимента. Обнаружено, что ПЭС усиливает регенеративный эффект АТПКЛ, что выражается в увеличении интенсивности процессов реиннервации мышечных волокон.

Выявлены механизмы реализации стимулирующего влияния АТПКЛ при повреждении и нейрорафии седалищного нерва. Установлено, что деградация аутотрансплантированного кожного лоскута вызывает локальную инфильтрацию подкожной клетчатки эозинофилами, лимфоцитами и макрофагами. Тканевые реакции, наблюдаемые в аутотрансплантате, сопровождаются увеличением концентрации в крови факторов роста, обладающих стимулирующим влиянием на регенерацию нервных волокон: фактора роста эндотелия сосудов и нейротрофина-3, а также снижением уровня тяжелых цепей нейрофиламентов в крови, что характеризует уменьшение дегенеративных процессов в нервной ткани. Вместе с тем под влиянием АТПКЛ происходит стимуляция эндотелий-зависимой вазодилатации и снижение нейрогенного тонуса микрососудов пораженной конечности, что

препятствует развитию признаков денервационной гиперчувствительности при нейрорафии седалищного нерва и обеспечивает поддержание адекватного уровня перфузии тканей, способствующего реализации репаративных процессов. Впервые выявлено, что дистантный стимулирующий эффект АТПКЛ на микроциркуляцию реализуется не только в условиях нарушенной, но и при сохраненной иннервации. Однако у животных, не имеющих повреждений периферических нервных стволов, продолжительность дистантного стимулирующего действия АТПКЛ на микроциркуляцию меньше, чем в условиях экспериментальной нейрорафии.

Научную новизну исследования подтверждает выданный Федеральной службой по интеллектуальной собственности патент на изобретение RU 2587719 «Способ коррекции микроциркуляции конечности при повреждении стволов периферических нервов» Опубликовано: 20.06.2016. Бюл. № 17.

**Теоретическая и практическая значимость.** Результаты комплексного исследования изменений микроциркуляции, функциональных, биохимических и морфологических параметров регенерации нервного ствола в условиях эксперимента расширяют представления о патогенетических взаимосвязях трофики тканей, дегенеративных и репаративных процессов при повреждении периферических нервов. Получены новые данные о биостимулирующем действии трансплантации собственных тканей организма. Выявлены особенности реализации дистантного стимулирующего действия АТПКЛ на микроциркуляцию в условиях сохраненной иннервации, а также раскрыты механизмы ее саногенетических эффектов при повреждении нервного ствола. Результаты исследования дополняют концепцию использования электростимуляции периферических нервов при травмах новыми данными, касающимися особенностей регенеративных эффектов указанного физиотерапевтического воздействия в сочетании с биостимуляцией, осуществляемой методом трансплантации собственных тканей организма. Полученные данные о регенеративном эффекте АТПКЛ и ее комбинации с ПЭС нервного ствола при нейрорафии экспериментально обосновывают целесообразность клинической апробации данного способа стимуляции репаративных процессов у пациентов с повреждениями периферических нервов.

**Методология и методы исследования.** Регенеративный эффект и дистантное стимулирующее действие на микроциркуляцию АТПКЛ и ее комбинации с ПЭС, а также механизмы их реализации были изучены на экспериментальной модели повреждения седалищного нерва крысы. При выполнении работы был использован комплекс функциональных, биохимических и гистоморфологических методов исследования. Функциональные методы исследования включали лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) и электронейромиографию (ЭНМГ). Биохимические исследования концентрации нейроспецифических белков и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови были выполнены методом иммуноферментного анализа. Гистоморфологические исследования включали микроскопию и морфометрию препаратов седалищного нерва и зоны АТПКЛ.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута в межлопаточной области при перерезке и нейрорафии седалищного нерва в условиях эксперимента стимулирует микроциркуляцию в пораженной конечности и регенерацию нервных волокон.

2. Прямая электростимуляция седалищного нерва после нейрорафии в условиях эксперимента усиливает регенеративный эффект аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута в межлопаточной области, увеличивая интенсивность реиннервации мышечных волокон.

3. Регенеративное действие аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута в межлопаточной области при перерезке и нейрорафии седалищного нерва в условиях эксперимента реализуется за счет комплекса механизмов, включающего эндотелий-зависимую дилатацию и снижение нейрогенного тонуса микрососудов пораженной области, а также стимуляцию продукции факторов роста – нейротрофина 3 и фактора роста эндотелия сосудов.

**Степень достоверности результатов исследования.** Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом выборки экспериментальных животных (92 белых крысы), применением современных информативных методик, выполненных с использованием сертифицированного оборудования и реактивов и включающих комплекс функциональных и биохимических методов в сочетании с морфологической верификацией процесса регенерации. В работе использованы непараметрические методы статистической обработки в соответствии с характеристиками вариационных рядов изучаемых показателей.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции молодых учёных, посвящённой 75-летию профессора В.Г. Нинеля «Вклад молодых учёных в развитие травматологии, ортопедии и нейрохирургии (Саратов, 2014); заседании регионального общества травматологов-ортопедов (Саратов, 2014); Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская весна 2015» (Москва, 2015); X Международной конференции: Микроциркуляция и гемореология. Клиника и эксперимент: из лаборатории к постели больного (Ярославль, 2015); заседании регионального общества травматологов-ортопедов (Саратов, 2015); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 70-летию СарНИИТО «Травматология и ортопедия в России: традиции и инновации» (Саратов, 2015); VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Цивьяновские чтения» (Новосибирск, 2015); III Межрегиональной конференции с международным участием «Наследственная и приобретенная патология свертывания крови - тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика» (Саратов, 2016); Международной научно-практической конференции «Наука, образование, общество» (Тамбов, 2016); XIV Международной заочной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2016); научно-практической конференции «Классика и инновации в травматологии и ортопедии», посвященной 75-летию профессора А.П. Барабаша (Саратов, 2016); 3-й Всемирный Конгресс «Controversies in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2016).

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 5 в журналах, включенных в перечень периодических научных и научно-практических изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук; получено 2 патента РФ на изобретение и полезную модель, а также свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ.

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты используются в процессе преподавания на кафедре патологической физиологии имени А.А. Богомольца и кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России,

курса патологической физиологии на кафедре медико-биологических дисциплин Филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратове, научно-исследовательском процессе в ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России.

**Личный вклад автора.** Автором лично выполнялись все оперативные вмешательства; проводились функциональные исследования, забор материала для биохимических и гистоморфологических исследований; анализ, статистическая обработка, описание и обобщение результатов исследования.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 153 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 11 рисунками и 20 таблицами. Библиографический список содержит 282 литературных источников, из них 72 отечественных и 210 зарубежных.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследования проведены на 92 белых нелинейных крысах-самцах массой 180-220 г, разделенных на 5 групп: 1-я группа – ложнооперированные животные, которым выполнялся доступ к седалищному нерву без его пересечения; 2-я группа – животные, которым проводилось пересечение и последующая нейрорафия седалищного нерва; 3-я группа – животные, которым выполнялась нейрорафия и АТПКЛ в межлопаточной области; 4-я группа – животные, которым одновременно с нейрорафией выполнялась АТПКЛ и имплантация электродов с последующей ПЭС седалищного нерва; 5-я группа – животные без повреждения нервных стволов, которым выполнялась АТПКЛ в межлопаточной области.

При проведении исследования соблюдались этические нормы, предусмотренные действующим законодательством РФ и международными конвенциями по защите прав животных. Перед выполнением всех манипуляций крысам вводилась внутримышечно комбинация золетила (фирма «Virbac», Франция) в дозе 0,1 мл/кг и ксилазина (фирма «Interchemie», Нидерланды) в дозе 1 мг/кг для достижения наркоза.

Нейрорафия осуществлялась непосредственно после перерезки седалищного нерва на уровне средней трети бедра путем наложения эпинеуральных швов с применением специально разработанного устройства

для интраоперационной фиксации периферического нерва (Патент RUS 145447), атравматических игл и шовного материала 7/0 или 8/0 USP.

Для выполнения АТПКЛ в межлопаточной области в асептических условиях иссекали полнослойный кожный лоскут размером 0,1% от площади поверхности тела. После обработки 3%-ным раствором  $H_2O_2$ , 70%-ным –  $C_2H_5OH$  и 0,9%-ным –  $NaCl$  лоскут помещали в подкожный карман, сформированный в ране. Для фиксации лоскута рана ушивалась послойно наглухо.

Для выполнения ПЭС активные концы электродов подшивали эпинеурально на расстоянии порядка 10 мм выше и ниже зоны нейрорафии к проксимальному и дистальному отделам поврежденного нерва, соответственно расстояние между активными концами электродов составляло около 20 мм. Стимуляцию нервного ствола осуществляли в период с 3-х по 21-е сутки после проведения нейрорафии при помощи аппарата «Миоволна» («ТРИМА», Россия) с амплитудой стимулирующего тока 0,5-2,0 мА, частотой 25-30 Гц, длительностью 0,1 мс биполярными электрическими импульсами прямоугольной формы в течение 20 минут 3 раза в день. Подбор частоты и амплитуды стимулирующего тока производился индивидуально для каждого животного, с учетом порога болевой чувствительности.

Микроциркуляцию на коже над областью АТПКЛ и на коже тыльной поверхности стопы оперированной конечности исследовали методом ЛДФ с использованием анализатора «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Проводилось определение показателя перфузии, нормированных амплитуд эндотелиальных (0,01–0,076 Гц), нейрогенных (0,076–0,2 Гц) и миогенных (0,2–0,74 Гц) осцилляций микрокровотока. Для ведения базы данных показателей микроциркуляции использовалась специально разработанная программа (Свидетельство гос. регистрации № 201561650).

Исследование электрофизиологических параметров у животных, осуществляли методом ЭНМГ с помощью электромиографа «Keypoint» («Alrain Biomed», Дания). Изучали основные параметры вызванных потенциалов (ВП) нерва и мышц: латентный период (ЛП) и амплитуда, а также проводили оценку тяжести денервационных процессов в мышцах голени.

Определение концентрации нейротрофина-3 (NT-3), VEGF и тяжелого полипептида нейрофиламентов (NEFH) в сыворотке крови осуществляли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном

спектрофотометре «EpochBioTek Instruments» (США) с использованием наборов реактивов фирм USCN Life Science Inc (КНР) и RnD Systems (США).

Гистологические препараты зоны АТПКЛ, поперечных срезов проксимального и дистального сегментов оперированного нерва изготавливали по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «Биовитрум», Россия). Исследование препаратов проводили при помощи микроскопа AxioImager Z2 (Carl Zeiss, Германия). На серии поперечных срезов окрашенных микропрепаратов седалищного нерва животных подсчитывали среднее количество неизмененных, регенерирующих и дегенеративно измененных нервных волокон в проксимальном и дистальном участках нерва в поле зрения при увеличении  $\times 1000$ .

При гистоморфологическом исследовании зоны АТПКЛ оценивали структуру трансплантата и окружающих его мягких тканей (дермы и гиподермы). При оценке динамики клеточных популяций дермы аутоотрансплантата проводили подсчет количества фибробластов, фиброцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов, а также лимфоцитов в поле зрения при увеличении  $\times 400$ .

Статистическую обработку полученных данных осуществляли непараметрическими методами при помощи пакета программ Statistica 10.0.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **1. Изменения микроциркуляторных, электронейромиографических и морфологических показателей у крыс при нейрорафии седалищного нерва**

В ходе исследования установлено, что при перерезке и нейрорафии седалищного нерва у животных развивается комплекс трофических и двигательных морфофункциональных нарушений.

Трофические нарушения у животных данной группы характеризуются появлением отеков на стопах оперированных конечностей, выпадением волос в нижней трети голени, у 60 % крыс на стопе наблюдались изъязвления на коже. С помощью ЛДФ выявлено снижение перфузии кожи оперированной конечности, максимально выраженное на 14-е сутки (табл. 1), которое сопровождается повышением нейрогенного тонуса и угнетением эндотелиальной вазодилататорной функции (табл. 1).

Таблица 1 – Изменения показателей микроциркуляции у животных при нейрорафии и различных способах стимуляции регенеративных процессов

Показатели		Показатель перфузии, перф.ед	Нормированные амплитуды колебаний, усл. ед		
			эндотелиальных	нейрогенных	миогенных
Контроль (n=15)		11,6(10,1;13,3)	13,01(10,3;17,9)	11,3(10,5;12,6)	6,55(5,0;7,9)
Группа сравнения (n=15)	7 сутки	8,5(6,7;9,4)*	7,2 (5,29;9,19)*	6,9(4,95;9,32)*	7,4(5,97;9,2)
	14 сутки	7,45(6,7;8,5)*	9,4(8,34;11,76)*	7,1(5,43;7,96)*	6,8(5,27;8,1)
	21 сутки	8,15(7,8;10)*	11,7(8,59;13,32)	7,64(6,80;8,58)*	7,2(6,5;10,3)
АТПКЛ (n=15)	14 сутки	10,3(8,8;12,5) <sup>+</sup>	21,8(17,8;23)* <sup>+</sup>	10,29(6,7;15,8) <sup>+</sup>	4,9(3,5;5,6)* <sup>+</sup>
	21 сутки	11,8(9,7;13,1) <sup>+</sup>	15,4(9,13;18,9)	10,5(6,1; 14,1) <sup>+</sup>	6,03(4,9;7,1) <sup>+</sup>
АТПКЛ+ПЭС (n=16)	14 сутки	9,6(8,4;11,1)* <sup>+</sup>	18,7(16,9;22,5)* <sup>+</sup>	13,3(10,6;16,7) <sup>+</sup>	5,5(3,9;6,1)* <sup>+</sup>
	21 сутки	10,4(9,4;17,1) <sup>+</sup>	18,6(16,3;19,4)* <sup>+</sup>	12,4(8,3;14,69) <sup>+</sup>	5,1(4,1;6,4)* <sup>+</sup>

Примечания: \*- различия по сравнению с контролем статистически значимы ( $p < 0,05$ );  
<sup>+</sup>- различия с группой сравнения в тот же срок наблюдения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные характеризуют развитие признаков денервационной гиперчувствительности сосудов у животных после перерезки и нейрорафии седалищного нерва.

ЭНМГ-исследование параметров свидетельствует, что частичное восстановление проводимости через зону нейрорафии происходит к 21-м суткам эксперимента. У животных данной группы М-ответ при стимуляции не выявляется, что свидетельствует об отсутствии синаптических контактов регенерирующих нервных волокон.

Данные исследования гистологических препаратов соответствуют результатам функциональных тестов и свидетельствуют, что в оперированном нерве среднее количество нервных волокон значительно снижается в дистальном отделе относительно проксимального. Как в проксимальном, так и в дистальном отделах наблюдается большое количество дистрофически измененных нервных волокон (45% и 70% от общего числа волокон соответственно), при относительно малом числе регенерирующих нервных волокон (15% и 30% от общего числа волокон соответственно), что свидетельствует об одновременно протекающих регенеративно-дегенеративных процессах с преобладанием дегенерации.

## 2. Влияние аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута на динамику микроциркуляторных, электронейромиографических и морфологических показателей у крыс при нейрорафии седалищного нерва

У животных при выполнении АТПКЛ одновременно с нейрорафией седалищного нерва отмечаются менее выраженные трофические нарушения по сравнению с крысами, которым на фоне нейрорафии АТПКЛ не проводилась. В частности, только у 20% животных данной группы наблюдались изъязвления на коже стопы. При исследовании состояния микроциркуляции установлено, что перфузионный показатель у крыс данной группы на 14-е и 21-е сутки эксперимента не отличается от контрольных значений (табл. 1). Поддержание адекватной перфузии под влиянием АТПКЛ после нейрорафии седалищного нерва осуществляется за счет перестройки активных механизмов контроля микроциркуляции – увеличения эндотелиальной вазодилатации, и уменьшения нейрогенного тонуса сосудов (табл. 1).

АТПКЛ оказывает влияние на развитие двигательных нарушений при повреждении и нейрорафии седалищного нерва. Согласно ЭНМГ-данным, на 21-е сутки у животных данной группы регистрировались низкоамплитудные невральные потенциалы, составляющие не более 33,7% от нормы, но значимо выше значений группы сравнения (табл. 2). Важным отличием данной группы являлось наличие низкоамплитудного мышечного ответа (табл. 2), регистрируемого с икроножной мышцы при стимуляции нерва выше места пересечения.

Таблица 2 – Изменения электрофизиологических параметров у животных на 21-е сутки после нейрорафии при различных способах стимуляции регенеративных процессов

Показатели Группа	ЛП нерва (мс)	Амплитуда ВП нерва (мкв)	ЛП М-ответа (мс)	Амплитуда М-ответа (мкв)
Контроль	1,8 (1,45; 2,7)	222,5(199; 297)	3,5(3,2; 4,85)	19608(14163; 21372)
Группа сравнения	11,3(8,5;13,6)*	18(12; 30) *	-	-
АТПКЛ	11,7(9,9; 13,1)*	75(43,7; 82,7)* <sup>+</sup>	10,6(10,5; 16,9)*	65,3(61,9; 124)*
АТПКЛ+ПЭС	10,9(6,7; 11,4)*	66(46,3; 98,7)* <sup>+</sup>	14,4(12,1;15,4)*	122,6(95,3; 180)*

Примечания: \*- различия по сравнению с контролем статистически значимы (p<0,05);  
<sup>+</sup>- различия с группой сравнения статистически значимы (p<0,05).

При гистологическом исследовании препаратов проксимального отдела седалищного нерва на 21-е сутки эксперимента установлено, что общее количество нервных волокон в два раза превышает аналогичный показатель в группе сравнения и составляет 96 (72; 112) в поле зрения. Неизмененных нервных волокон обнаруживается около 69 (54; 78) в поле зрения, что в 4 раза превышает значения группы с нейрорафией. Также в данной группе отмечается значимое относительно группы сравнения снижение числа дистрофированных волокон и увеличение числа регенерирующих волокон. В дистальном сегменте седалищного нерва у животных данной группы дистрофированных волокон обнаруживается около 11 (6; 16) в поле зрения, что в два раза меньше, чем в группе сравнения. Количество регенерирующих волокон, напротив, увеличивается и составляет в среднем 55 (42; 76) в поле зрения против 9 (6; 13) в группе сравнения, что свидетельствуют о преобладании регенеративных процессов в нерве над дегенеративными.

### **3. Влияние аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута и прямой электростимуляции на состояние микроциркуляции в оперированной конечности и регенеративные процессы в оперированном нерве у крыс**

При комплексной стимуляции, включающей АТПКЛ и ПЭС, у животных после нейрорафии седалищного нерва в оперированной конечности выраженные трофические нарушения развиваются только в 15% случаев. Комплексная стимуляция способствует поддержанию перфузионного показателя на уровне контрольных значений (табл. 1) за счет изменения активных механизмов контроля микроциркуляции – эндотелиальной вазодилатации и снижения нейрогенного тонуса сосудов (табл. 1). Различий в величинах перфузии и нормированных амплитуд эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний при комплексной стимуляции по сравнению с изолированным применением АТПКЛ на 21-е сутки после нейрорафии не выявлено.

Изменения электрофизиологических показателей, свидетельствуют, что под влиянием комплексной стимуляции у животных после нейрорафии улучшается проведение возбуждения через зону нейрорафии относительно группы сравнения (табл. 2). Время проведения импульса на уровне зоны нейрорафии и амплитуда неврального потенциала в данной группе не имеют различий с таковым в группе крыс, которым выполнялась только АТПКЛ на

фоне нейрорафии. В то же время амплитуда мышечного ответа при комплексной стимуляции в среднем вдвое превышает таковую в группе животных с изолированным выполнением АТПКЛ на фоне нейрорафии (табл. 2). Увеличение амплитуды М-ответа отражает интенсификацию процессов реиннервации мышечных волокон и свидетельствует о более выраженном регенеративном влиянии комплексной стимуляции по сравнению с изолированным использованием АТПКЛ.

Анализ морфологических препаратов седалищного нерва у животных данной группы подтверждает данные функциональных исследований и свидетельствует о значительной стимуляции регенеративных процессов. Это проявляется увеличением в проксимальном сегменте относительно группы сравнения общего количества, числа неизмененных и регенерирующих нервных волокон. В дистальном отделе седалищного нерва общее количество нервных волокон составляет 77 (56; 95) в поле зрения, превышая данный показатель группы сравнения в 2,4 раза. При этом отмечается увеличение числа регенерирующих и снижение количества дегенеративно измененных нервных волокон относительно группы сравнения, что отражает регенеративное действие комплекса АТПКЛ и ПЭС. Следует отметить, что значимых морфологических различий в нервном стволе при использовании изолированно АТПКЛ и ее комбинации с ПЭС не выявлено.

#### **4. Механизмы реализации регенеративных эффектов аутотрансплантированного кожного лоскута в качестве компонента комплексной стимуляции репаративных процессов при повреждении периферического нерва**

С целью установления роли травматизации мягких тканей при выполнении нейрорафии на состояние микрокровоотока было изучено влияние оперативного вмешательства соответствующего объема без повреждения седалищного нерва. Обнаружено, что на 7-е сутки после операции в объеме доступа к седалищному нерву все исследуемые микроциркуляторные показатели не имеют значимых отличий от контрольных значений.

В ходе работы выявлено, что АТПКЛ реализует дистантный стимулирующий эффект на микроциркуляцию у животных без повреждения нервных стволов. В условиях сохраненной иннервации дистантное стимулирующее влияние АТПКЛ на микроциркуляцию осуществляется посредством снижения нейрогенного тонуса сосудов. Нивелирование эффекта

происходит к 21-м суткам эксперимента – быстрее, чем в условиях нарушенной иннервации.

При изучении тканевых реакций зоны аутотрансплантации выявлено истончение аутотрансплантата с деградацией его эпидермиса к 21-м суткам эксперимента. Изменения состава клеточных популяций дермы проявляются увеличением числа эозинофилов максимально до 6 (4; 8) на 7-е сутки эксперимента, лимфоцитов – максимально до 13 (5; 19) на 21-е сутки и фибробластов, количество которых в 2,5-3 раза превышает значения образцов интактной кожи. Кроме того, как в эпидермисе, так и дерме аутотрансплантата имеется значительное количество макрофагов, гигантских многоядерных клеток, в отдельных участках, образующих гранулемы. Фибробласты, макрофаги, эозинофилы и лимфоциты способны выделять целый ряд биологически активных соединений, которые, в свою очередь, могут обуславливать дистантное стимулирующее действие на микроциркуляцию и регенеративный эффект АТПКЛ.

При биохимических исследованиях установлено, что на 7-е сутки после нейрорафии седалищного нерва происходит увеличение концентрации VEGF в сыворотке крови по сравнению с контролем (табл. 3). На 21-е сутки отмечалось значимое снижение концентрации VEGF по сравнению с 7-ми сутками эксперимента (табл. 3). Следовательно, выделение VEGF при нейрорафии является непродолжительным и нивелируется к 21 суткам (табл. 3).

Таблица 3 – Изменения биохимических показателей у животных при нейрорафии и различных способах стимуляции регенеративных процессов

Показатели		VEGF, пг/мл	NEFH, пг/мл	NT-3, нг/мл
Контроль		5,97(3,32;7,3)	72,0(39,86; 88,94)	0 (0; 0)
Группа сравнения	7 сутки	21,9(16,6; 31,2)*	166,3(130,1; 239,9)*	0,0025(0; 0,0040)*
	21 сутки	13,3(9,96; 15,3)*	219,1(189,4; 299,4)*	0 (0; 0)
АТПКЛ	7 сутки	23,2(20,6; 50,6)*+	63,97(62,7; 80,9) <sup>+</sup>	0,0046(0; 0,0596)* <sup>+</sup>
	21 сутки	25,2(17,9; 28,5)*+	71,8 (56,2; 81,99) <sup>+</sup>	0,092(0,059; 0,179)* <sup>+</sup>
АТПКЛ+ПЭС	7 сутки	16,6(9,96; 24,6)*+	48,02(42,9; 56,5) <sup>+</sup>	0,1(0,087; 0,124)* <sup>+</sup>
	21 сутки	29,9(20,6; 31,2)*+	67,23(48,4; 96,9) <sup>+</sup>	0(0;0)

Примечания: \*- различия по сравнению с контролем статистически значимы ( $p < 0,05$ );

<sup>+</sup>- различия с группой сравнения в тот же срок наблюдения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Содержание VEGF при АТПКЛ, выполненной на фоне нейрорафии, статистически значимо увеличивалось на 7-е сутки и сохраняло повышенный относительно контроля уровень до 21-х суток (табл. 3). Относительно аналогичных показателей группы сравнения, значимое увеличение отмечалось только на 21-е сутки, свидетельствуя, что АТПКЛ пролонгирует продукцию VEGF при нейрорафии седалищного нерва (табл. 3).

При комплексной стимуляции изменения концентрации VEGF не имели отличий от группы животных, которым выполнялась только АТПКЛ на фоне нейрорафии. При этом на 21-е сутки у животных, подвергнутых комплексной стимуляции, уровень VEGF значимо превышал таковой в группе сравнения (табл. 3).

Обнаружено, что у животных без повреждения нервных стволов АТПКЛ также оказывает стимулирующее влияние на продукцию VEGF, нарастание концентрации которого происходит к 21-м суткам. При этом интенсивность продукции VEGF одинакова у крыс с поврежденным и интактным нервом. Увеличение продукции VEGF под влиянием АТПКЛ может рассматриваться в качестве механизма реализации регенеративного эффекта, способствующего улучшению трофики денервированных тканей и как следствие стимуляции регенеративных процессов.

При исследовании концентраций нейроспецифических белков в крови установлено, что на 7-е сутки после нейрорафии седалищного нерва происходит повышение уровня NT-3 и NEFH (табл. 3). К 21-м суткам после нейрорафии содержание NEFH в крови продолжало нарастать (табл. 3), свидетельствуя об активных процессах дегенерации, развивающихся в оперированном нерве, а концентрация NT-3 снижалась до уровня контрольных значений (табл. 3), отражая малую продолжительность регенеративного действия данного механизма.

На 7-е и 21-е сутки после АТПКЛ в межлопаточной области и нейрорафии седалищного нерва уровень NEFH в крови не отличался от контроля (табл. 3), свидетельствуя в пользу того, что АТПКЛ уменьшает выраженность дегенерации в нервном стволе. При этом уровень NT-3 на 7-е сутки превышает уровень значений группы сравнения и продолжает нарастать к 21-м суткам эксперимента (табл. 3), свидетельствуя, что пролонгация продукции данного фактора роста является одним из механизмов регенеративного эффекта АТПКЛ.

При комплексной стимуляции так же, как при изолированном применении АТПКЛ, на 7-е и 21-е сутки после нейрорафии у животных сохраняется нормальный уровень NEFH в крови (табл. 3). Регенеративный эффект комплексной стимуляции, реализуемый за счет повышения уровня NT-3 в крови, хотя и превосходит таковой при изолированном применении АТПКЛ на 7-е сутки эксперимента, к 21-м суткам нивелируется полностью (табл. 3), что может быть объяснено ингибированием выделения данного нейроспецифического белка по механизму отрицательной обратной связи при активации реиннервации мышц у животных данной группы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Трофические нарушения при перерезке и нейрорафии седалищного нерва проявляются снижением перфузии кожи, сопровождающимся повышением нейрогенного тонуса, и угнетением эндотелиальной вазодилатации, что отражает денервационную гиперчувствительность сосудов, которая достигает максимального развития на 14-е сутки после нейрорафии. При этом дегенеративно-регенеративные процессы в седалищном нерве протекают с преобладанием дегенеративных изменений и характеризуются медленной регенерацией нервных волокон, небольшая часть которых способна проводить возбуждение через зону нейрорафии, но к 21-м суткам не формирует синапсов на своих мишенях.

АТПКЛ, выполненная одновременно с нейрорафией, оказывает регенеративный эффект, заключающийся в снижении дегенерации аксонов проксимального сегмента седалищного нерва, увеличении количества нервных волокон в дистальном участке, улучшении проведения нервных импульсов через зону нейрорафии, ускорении наступления импульсной стадии процесса регенерации. Кроме того, наблюдается дистантное стимулирующее действие на систему микроциркуляции, характеризующееся поддержанием адекватной перфузии тканей пораженной конечности.

При сочетании АТПКЛ с ПЭС седалищного нерва после его нейрорафии отмечаются регенеративный эффект, а также дистантное стимулирующее действие на микроциркуляцию. ПЭС усиливает регенеративный эффект АТПКЛ, что выражается в увеличении интенсивности процессов реиннервации мышечных волокон.

Регенеративный эффект АТПКЛ взаимосвязан с дистантным стимулирующим действием на систему микроциркуляции, который реализуется в условиях нейрорафии седалищного нерва за счет эндотелий-зависимой вазодилатации и снижения нейрогенного тонуса сосудов, что препятствует развитию их денервационной гиперчувствительности и обеспечивает адекватные условия трофики для процессов регенерации нервных волокон и реиннервации мышц. Регенеративное действие и дистантный стимулирующий эффект на систему микроциркуляции осуществляются посредством стимуляции продукции NT-3 и VEGF, что ассоциировано с привлечением в аутотрансплантат и его перифокальную зону эозинофилов, макрофагов и лимфоцитов.

### **ВЫВОДЫ**

1. При пересечении и нейрорафии седалищного нерва у крыс развивается денервационная гиперчувствительность сосудов оперированной конечности, что сопровождается преобладанием дегенеративных процессов в нервных волокнах и их медленной регенерацией.

2. АТПКЛ, выполненная на фоне нейрорафии седалищного нерва, оказывает дистантное стимулирующее действие на микроциркуляцию, способствуя поддержанию адекватной перфузии в тканях оперированной конечности за счет снижения нейрогенного тонуса сосудов прекапиллярного отдела микроциркуляторного русла и стимуляции эндотелиальной вазодилатации.

3. Регенеративный эффект АТПКЛ проявляется сохранением большего числа аксонов в проксимальном участке, увеличению числа регенерирующих в дистальном отделе нерва, улучшению проводимости через зону нейрорафии, стимуляции процессов реиннервации мышц.

4. Сочетание АТПКЛ с ПЭС на фоне нейрорафии позволяет увеличивать продолжительность эндотелиальной вазодилатации в тканях оперированной конечности, а также интенсифицировать процессы реиннервации мышц.

5. АТПКЛ, выполненная животным без повреждения нервных стволов за счет снижения нейрогенного тонуса прекапиллярного звена оказывает дистантный стимулирующий эффект на микроциркуляцию, продолжительность которого меньше чем в условиях нарушенной иннервации.

6. Дистантное стимулирующее действие на микроциркуляцию и регенеративный эффект АТПКЛ ассоциированы с деградацией эпидермиса аутооттрансплантата и увеличением числа эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов и фибробластов в составе клеточных популяций его дермы.

7. Механизм реализации дистантного стимулирующего действия на микроциркуляцию и регенеративный эффект при АТПКЛ на фоне нейрорафии реализуются за счет стимуляции продукции NT-3 и VEGF.

**Практические рекомендации.** Положительные результаты, полученные при использовании разработанного в ходе исследования способа комплексной стимуляции репаративно-регенеративных процессов, включающего АТПКЛ в межлопаточной области и ПЭС седалищного нерва конечности после экспериментальной нейрорафии, позволяют рекомендовать данный метод для клинической апробации у пациентов с повреждениями периферических нервных стволов. Разработанная программа ведения базы данных показателей микроциркуляции упрощает процесс обработки информации, полученной с помощью ЛДФ, что позволяет её для хранения и анализа экспериментальных данных. Разработанное устройство для интраоперационной фиксации периферического нерва может быть рекомендовано для использования при оперативных вмешательствах и диагностических манипуляциях, поскольку позволяет существенно упростить и сократить длительность процесса за счет прочного и атравматичного удержания нервного ствола.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Обнаруженные корректирующие эффекты АТПКЛ на микрокровоток позволяют предполагать эффективность данной методики не только при повреждениях периферических нервов, но и при ряде других патологических состояний, сопровождающихся нарушениями микроциркуляции, что требует дальнейших исследований. Результаты клинической апробации, рекомендованной на основании результатов настоящего исследования, позволят установить эффективность разработанной методики комплексной стимуляции, включающей АТПКЛ и ПЭС, у пациентов с поражениями периферических нервов.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Шутров И.Е. Биологические эффекты тканевой терапии // Материалы научно-практической конференции молодых учёных, посвящённой 75-летию профессора В. Г. Нинеля, «Вклад молодых учёных в развитие травматологии, ортопедии и нейрохирургии. г. Саратов, 27 ноября 2014г. – С. 135-137.
2. Шутров И.Е. Биостимулирующее влияние аутотрансплантации кожного лоскута на микроциркуляцию // Сборник тезисов по материалам Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская весна – 2015». г. Москва, 19 мая 2015г. – С. 468-469.
3. Шутров И.Е., Иванов А.Н. Нинель В.Г., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Биостимулирующий эффект при аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута в условиях нормальной и нарушенной иннервации // Материалы X Международной научной конференции «Микроциркуляция и гемореология». г. Ярославль, 5-8 июля 2015г. – С. 24.
4. Шутров И.Е. Микроциркуляторные изменения при аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута в условиях нормальной и нарушенной иннервации // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Цивьяновские чтения». г. Новосибирск, 26-28 ноября 2015г. Т. 2. – С. 350-355.
5. **Иванов А.Н., Норкин И.А., Нинель В.Г., Щаницын И.Н., Шутров И.Е., Пучиньян Д.М. Особенности изменений микроциркуляции при регенерации седалищного нерва в условиях эксперимента // **Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-2. – С. 281-285.****
6. **Иванов А.Н., Шутров И.Е., Норкин И.А. Аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута как способ биостимуляции микроциркуляции в условиях нормальной и нарушенной иннервации // **Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14. – № 3 (55). – С. 59-65.****
7. **Иванов А.Н., Матвеева О.В., Шутров И.Е., Лагутина Д.Д., Федонников А.С., Пучиньян Д.М., Козадаев М.Н., Норкин И.А. Клеточные механизмы дистантного стимулирующего влияния аутотрансплантированного кожного лоскута на микроциркуляцию // **Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, – № 2. – С. 72.-78.****

8. Иванов А.Н., Шутров И.Е., Нинель В.Г., Коршунова Г.А., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Изменения микроциркуляции при комбинированной стимуляции в условиях нарушенной иннервации // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24630> (дата обращения: 22.08.2016) [указан сетевой адрес].

9. Шутров И.Е., Иванов А.Н., Норкин И.А. Денервационная гиперчувствительность сосудов микроциркуляторного русла при повреждении седалищного нерва у белых крыс и способы ее коррекции // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 8, – № 12. – С. 86-91.

10. Шутров И.Е., Матвеева О.В., Лагутина Д.Д. Морфологические изменения аутотрансплантированного кожного лоскута при стимуляции им микрокровотока // Материалы XIV Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий». г. Белгород, 31 мая 2016г. – № 5-1. – С. 157-160.

11. Шутров И.Е. Механизмы дистантного стимулирующего влияния кожных трансплантатов на микроциркуляцию // Материалы III Межрегиональной конференции (с международным участием) «Наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика». г. Саратов, 24-25 марта 2016г. – URL: <http://medconfer.com/node/6639> (дата обращения 22.08.2016)

12. Шутров И.Е. Репаративно-регенеративные процессы при повреждении седалищного нерва и возможности их комплексной стимуляции // Сборник научных трудов «Вестник научных конференций». г. Тамбов, 31 мая 2016г. – №5-4 (9). – С. 325-327. doi:10.17117/cn.2016.05.04.

13. Шутров И.Е. Комплексная стимуляция репаративно-регенеративных процессов при повреждении седалищного нерва // Сборник трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 75-летию профессора А.П. Барабаша, «Классика и инновации в травматологии и ортопедии». г. Саратов, 29-30 июня 2016г. – С. 356-358.

14. Шутров И.Е., Иванов А.Н., Нинель В.Г., Коршунова Г.А., Матвеева О.В. Биостимулирующее действие аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута на микроциркуляцию в условиях нормальной и нарушенной иннервации // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № 3. – Приложение 1. – С. 469-471.

### **Объекты интеллектуальной собственности**

1. Пат. 2587719 Российской Федер. МПК А 61В 17/56 Способ коррекции микроциркуляции конечности при повреждении стволов периферических нервов / А.Н. Иванов, И.Е. Шутров, В.Г. Нинель, Г.А. Коршунова; заявитель и патентообладатель ФГБУ "СарНИИТО" Минздрава России - заявл. № 2015114757/14; 20.04.15; опубл. 20.06.16. – Бюл. № 17.

2. Пат. 145447 Российской Федер. МПК А61В 17/122 Устройство для интраоперационной фиксации периферического нерва / В.Г. Нинель, Ш.М. Айтемиров, И.Е. Шутров, Г.А. Коршунова; заявитель и патентообладатель ФГБУ "СарНИИТО" Минздрава России - заявл. № 2014119703/14; 15.05.14; опубл. 20.09.14. – Бюл. № 26.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616501 РФ. Программа для ведения базы данных показателей микроциркуляции / И.Е. Шутров, Е.П. Моисеев, А.Н. Иванов; заявитель и патентообладатель ФГБУ "СарНИИТО" Минздрава России - заявл. № 2015613147; 20.04.2015; дата регистрации 11.06.2015, опубл. 20.07.2015. – Бюл. №7.

### **Список сокращений**

АТПКЛ – аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута

ВП – вызванный потенциал

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛП – латентный период

ПЭС – прямая электростимуляция

ЭНМГ – электронейромиография

NEFH – neurofilament heavy polypeptide (тяжелый белок нейрофиламентов)

NT-3 – neurotrophin-3 (нейротрофин -3)

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

## РЕЗЮМЕ

кандидатской диссертации И.Е. Шутрова

### **«Экспериментальное обоснование комплексной стимуляции репаративно-регенеративных процессов при повреждении седалищного нерва»**

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута и ее комбинации с прямой электростимуляцией на микроциркуляцию и морфофункциональное состояние седалищного нерва после его пересечения и нейрорафии в эксперименте на белых крысах-самцах. Установлено, что аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута в межлопаточной области, и аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута с последующей прямой электростимуляцией после нейрорафии седалищного нерва способствует поддержанию адекватной перфузии в тканях оперированной конечности и обеспечивает интенсификацию структурного и функционального восстановления нервных волокон. Стимулирующий эффект достигается за счет стимуляции продукции нейротрофина-3 и фактора роста эндотелия сосудов, что связано с привлечением эозинофилов, макрофагов и лимфоцитов в аутотрансплантат и его перифокальную зону.

## SUMMARY

### **of the thesis (Cand. Med. Sci. Dissertation) «Experimental substantiation of complex stimulation of reparative-regenerative processes in sciatic nerve damage » by I.E. Shutrov**

The aim of the present work was to study the influence of full skin flap autotransplantation and its combination with direct electrostimulation on microcirculation and morpho-functional state of the sciatic nerve after its intersection and neurorrhaphy in an experiment on white male rats. It was found that the full skin flap autotransplantation into interscapular region and full skin flap autotransplantation followed by direct electrostimulation after neurorrhaphy of the sciatic nerve promote the maintenance of adequate perfusion in the tissues of the operated limb and provide intensification of structural and functional nervous fibers restoration. The stimulating effect is attained by stimulating the production of NT-3 and VEGF, which is associated with the involvement of eosinophils, macrophages and lymphocytes in autograft and its perifocal zone.