

## Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 591.482:616-001-092.9

**Клініко-морфологічні особливості моделі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалим перебуванням стороннього тіла у хребтовому каналі**Цимбалюк В.І.<sup>1</sup>, Медведєв В.В.<sup>2</sup>, Семенова В.М.<sup>3</sup>, Гридіна Н.Я.<sup>4</sup>, Ямінський Ю.Я.<sup>1</sup>, Сенчик Ю.Ю.<sup>5</sup>, Драгунцова Н.Г.<sup>4</sup>, Рибачук О.А.<sup>6</sup>, Васлович В.В.<sup>7</sup>, Дичко С.М.<sup>8</sup>, Петрів Т.І.<sup>1</sup><sup>1</sup> Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна<sup>2</sup> Кафедра нейрохірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, Україна<sup>3</sup> Лабораторія культивування тканин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна<sup>4</sup> Лабораторія експериментальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна<sup>5</sup> Відділення хірургії хребта та спинного мозку, Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Київ, Україна<sup>6</sup> Лабораторія сенсорної сигналізації відділу загальної фізіології нервової системи, Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна<sup>7</sup> Лабораторія електронної мікроскопії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна<sup>8</sup> Відділення інтенсивної терапії та анестезіології №1, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 31.05.16.

Прийнята до публікації 03.09.16.

**Адреса для листування:**

Медведєв Володимир Вікторович, кафедра нейрохірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

**Актуальність.** Відкрита проникна травма з потраплянням стороннього тіла в хребтовий канал є одним з найбільш поширених уражень спинного мозку (СМ) військового часу; експериментальне відтворення окремих складових багатокомпонентної взаємодії між стороннім тілом та СМ утруднене.**Мета дослідження.** Вивчити клініко-морфологічні особливості моделі зазначеного виду спінальної травми.**Матеріали і методи.** Тварини — білі щури-самці (вік 5,5 міс, маса тіла 300 г, інбредна лінія, похідна породи Wistar); експериментальні групи: **основна** (травма СМ + негайна гомотопічна імплантація фрагмента **мікро**пористого гідрогелю — стороннє тіло [n=10]); **групи порівняння** (травма СМ [n=16], травма СМ + імплантація хімічно ідентичного **макро**пористого гідрогелю NeuroGel™ [n=20]). Модель травми — лівобічне пересічення половини СМ на рівні T<sub>х</sub>; моніторинг функції задніх кінцівок за шкалою BBB; морфологічне дослідження — стандартні гістологічні методики; трансмісійна електронна мікроскопія.**Результати.** Компресія СМ біологічно сумісним пружним стороннім тілом суттєво погіршує перебіг процесів регенерації; протягом перших 8 тиж показник функції (ПФ) задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) у тварин найнижчий — (1,30±0,94) бала за шкалою BBB, через 3–4 міс ПФ ЗІК статистично значуще збільшувався до (2,35±0,95) бала за шкалою BBB, що, найімовірніше, пов'язане з змінами форми стороннього тіла та його утилізацією, зменшенням тиску на СМ. Через 24 тиж спостереження ПФ ЗІК становив (8,45±0,92) бала (в групі NeuroGel™) та (2,35±0,95) бала (в групі стороннє тіло). Стороннє тіло протягом періоду експерименту, на відміну від фрагментів NeuroGel™, не інтегроване у тканину СМ, оточене щільною фіброзною капсулою, практично не інфільтроване тканинним компонентом. Морфологічні зміни у протилежній частині СМ на рівні ураження не виявлені.**Висновок.** Використана модель задовільно відтворює механічний компонент дії стороннього тіла на тканину СМ, ознаки синдрому посттравматичної спастичності; зменшення компресії СМ навіть у віддаленому періоді травми суттєво покращує процеси регенерації.**Ключові слова:** відкрита проникна травма спинного мозку; стороннє тіло хребтового каналу; експериментальна модель спінальної травми; регенерація спинного мозку; синдром посттравматичної спастичності.

Український нейрохірургічний журнал. — 2016. — №4. — С.16-25.

**Clinical and pathomorphological features of penetrating spinal cord injury model with prolonged persistence of a foreign body in the vertebral canal**Vitaliy Tsymbaliuk<sup>1</sup>, Volodymyr Medvediev<sup>2</sup>, Vera Semenova<sup>3</sup>, Nina Grydina<sup>4</sup>, Iuriy Iaminskiy<sup>1</sup>, Yuriy Senchuk<sup>5</sup>, Natalya Draguntsova<sup>4</sup>, Oksana Rybachuk<sup>6</sup>, Victoria Vaslovych<sup>7</sup>, Sergiy Dychko<sup>8</sup>, Taras Petriv<sup>1</sup><sup>1</sup> Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine  
<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine<sup>3</sup> Tissue Culture Laboratory, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine<sup>4</sup> Laboratory of Experimental Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine<sup>5</sup> Department of Spinal and Vertebral Surgery, Kiev City Clinical Emergency Hospital, Kiev, Ukraine**Background.** Penetrating spinal cord injury with a foreign body in the spinal canal is one of the most common spinal cord injuries during wartime; the experimental reproduction of particular elements of complex interaction between a foreign body and the spinal cord is complicated.**Objective.** To examine clinical and pathomorphological features of the model of this type of spinal cord injury.**Materials and methods.** Animals: albino male rats (5.5 months, 300 grams, inbred line, the original strain is Wistar); experimental groups: **basic** (spinal cord injury + immediate homotopical implantation of a fragment of the **micro**porous hydrogel – a foreign body [n=10]); **comparison groups** (spinal cord injury [n=16], spinal cord injury + immediate homotopical implantation of chemically identical **macro**porous hydrogel NeuroGel™ [n=20]). Model of injury: left-side spinal cord hemisection at TX1 level; monitoring the function of

<sup>6</sup> Department of General Physiology of Nervous System, Laboratory of Sensory Signaling, Bogomolets Institute of Physiology, Kiev, Ukraine

<sup>7</sup> Electronic Microscopy Laboratory, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine

<sup>8</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care N 1, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine

Received, May 31, 2016.

Accepted, September 3, 2016.

**Address for correspondence:**

Volodymyr Medvediev, Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, 32 Platona Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

hind legs — the BBB scale; pathomorphological study: conventional histological techniques, transmission electronic microscopy.

**Results.** Compression of the spinal cord by biologically compatible foreign body significantly worsens the course of the regeneration process; during the first 8 weeks the hind ipsilateral leg function indicator (HI LFI) in animals was the lowest one — (1.30±0.94) points by BBB scale; during the 3rd–4th month HI LFI increases to 2.35±0.95 points by BBB scale, which is likely due to the change in the form of a foreign body and its utilization, decrease of the pressure on the spinal cord. On the 24th week of the follow-up HI LFI was (8.45±0.92) points (in NeuroGel™ group) compared with (2.35±0.95) points by BBB scale (in the group with a foreign body). During the experiment a foreign body, unlike the fragments of the NeuroGel™, was not integrated into the tissue of the spinal cord, was surrounded by a thick fibrous capsule, hardly infiltrated by tissue component. Morphological picture in the contralateral part of the spinal cord at the level of injury did not change.

**Conclusion.** The model satisfactorily a mechanical component of a foreign body effect on the spinal cord tissue, presents the picture of post-traumatic syndrome of spasticity; reducing the spinal cord compression even at the late period of injury significantly improves the regeneration process.

**Key words:** penetrating spinal cord injury; foreign body in the vertebral canal; experimental model of spinal cord injury; spinal cord regeneration; posttraumatic syndrome of spasticity.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(4):16-25.

## Клинико-морфологические особенности модели открытой проникающей травмы спинного мозга с длительным нахождением инородного тела в позвоночном канале

Цымбалюк В.И.<sup>1</sup>, Медведев В.В.<sup>2</sup>, Семенова В.М.<sup>3</sup>, Гридина Н.Я.<sup>4</sup>, Яминский Ю.Я.<sup>1</sup>, Сенчик Ю.Ю.<sup>5</sup>, Драгунцова Н.Г.<sup>4</sup>, Рыбачук О.А.<sup>6</sup>, Васлович В.В.<sup>7</sup>, Дичко С.Н.<sup>8</sup>, Петрив Т.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отделение восстановительной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup> Кафедра нейрохирургии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, Украина

<sup>3</sup> Лаборатория культивирования тканей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>4</sup> Лаборатория экспериментальной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>5</sup> Отделение хирургии позвоночника и спинного мозга, Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Киев, Украина

<sup>6</sup> Лаборатория сенсорной сигнализации отдела общей физиологии нервной системы, Институт физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, Украина

<sup>7</sup> Лаборатория электронной микроскопии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>8</sup> Отделение интенсивной терапии и анестезиологии №1, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 31.05.16.

Принята к публикации 03.09.16.

**Адрес для переписки:**

Медведев Владимир Викторович, кафедра нейрохирургии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

**Актуальность.** Открытая проникающая травма с попаданием инородного тела в позвоночный канал является одним из наиболее распространенных воспрепятствий спинного мозга (СМ) военного времени; экспериментальное воспроизведение отдельных составляющих многокомпонентного взаимодействия между инородным телом и СМ затруднено.

**Цель исследования.** Изучить клинико-морфологические особенности модели приведенного вида спинальной травмы.

**Материалы и методы.** Животные — белые крысы-самцы (возраст 5,5 мес, масса тела 300 г, инбредная линия, производная породы Wistar); экспериментальные группы: **основная** (травма СМ + немедленная гомотопическая имплантация фрагмента микропористого гидрогеля — инородное тело [n=10]); **группы сравнения** (травма СМ [n=16], травма СМ + имплантация химически идентичного макропористого гидрогеля NeuroGel™ [n=20]). Модель травмы — левостороннее пересечение половины СМ на уровне T<sub>х1</sub>; мониторинг функции задних конечностей (по шкале BBB); морфологическое исследование — стандартные гистологические методики; трансмиссионная электронная микроскопия.

**Результаты.** Компрессия СМ биологически совместимым упругим инородным телом существенно ухудшает течение процессов регенерации; в сроки до 8 нед показатель функции (ПФ) задней ипсилатеральной конечности (ЗИК) у животных наименьший — (1,30±0,94) балла (по шкале BBB); через 3–4 мес ПФ ЗИК статистически значимо увеличивался до (2,35±0,95) балла (по шкале BBB), что, вероятно, обусловлено изменением формы инородного тела, уменьшением его объема, давления на СМ. Через 24 нед наблюдения ПФ ЗИК составил (8,45±0,92) балла (в группе NeuroGel™) и (2,35±0,95) балла (в группе инородное тело). Инородное тело в период эксперимента, в отличие от фрагментов NeuroGel™, не интегрировано в ткань СМ, окружено плотной фиброзной капсулой, практически не инфильтрировано тканевым компонентом. Морфологические изменения в противоположной доле СМ на уровне повреждения не выявлены.

**Выводы.** Апробированная модель удовлетворительно воспроизводит механический компонент влияния инородного тела на ткань СМ, признаки синдрома посттравматической спастичности; уменьшение компрессии СМ даже в отдаленном периоде травмы существенно улучшает процессы регенерации.

**Ключевые слова:** открытая проникающая травма спинного мозга; инородное тело позвоночного канала; экспериментальная модель спинальной травмы; регенерация спинного мозга; синдром посттравматической спастичности.

Український нейрохірургічний журнал. — 2016. — №4. — С.16-25.

**Вступ.** Відкрите проникне ураження хребта і СМ — це неоднорідна група відмінних в етіологічному та епідеміологічному плані варіантів спінальної травми. У мирний час основною причиною такої травми є вогнепальне поранення (у 13–17% спостережень у структурі спінальної травми мирного часу [1]), рідко — ножові та інші поранення [2–4]; травму виявляють переважно у чоловіків молодого віку [2, 5], відзначено тенденцію до збільшення її частоти у жінок [6]; спостереження проникного поранення СМ в мирний час у дітей — казуїстичні [7]. Переважання того чи іншого варіанту травми має регіональну та вікову специфіку. Так, у підлітків Південноафриканського регіону до кінця 70-х років минулого сторіччя частота ножового поранення становила 25% в структурі проникної спінальної травми [8]; у США у 1993 р. — 11% [9]. У дітей наведені повідомлення про травмування СМ уламками скла, олівцями, цвяхами, велосипедними спицями [7, 10].

Відкрите ураження хребта і СМ є характерним видом спінальної травми військового часу [11, 12], причому, частота сліпого уламкового ураження СМ у структурі бойової травми збільшується [13]. За даними аналізу результатів надання спеціалізованої медичної допомоги постраждалим у зоні проведення антитерористичної операції, травма хребта становила 4,67% в структурі мінно-вибухового ураження [14].

Виділяють проникну та непроникну відкриту хребтно-спинномозкову травму (залежно від порушення цілісності твердої оболонки СМ); за траєкторією руху снаряда стосовно хребтового каналу — наскрізне, тангенціальне, сліпе та дотичне ураження [13]. Патологічний механізм ураження СМ при проникній травмі включає пряму механічну дію, компресійний (concussive — шокуєчий) та кавітаційний компоненти [1]. Клінічні прояви залежать від локалізації, виду uszkodження, темпів компресії СМ, віку та індивідуальних особливостей потерпілого. Виділяють струс (з повним регресом неврологічного дефіциту після травми), забиття, розчавлення, анатомічний та функціональний (клінічний) перерив, лацерація та стискання СМ, травматичний крововилив у хребтовий канал (епі- та субдуральний, субарахноїдальний, гематомієлія), ураження корінців СМ (травматичний радикуліт) [15]. Розрізняють гострий (2–3-тя доба), ранній (до 2–3-го тижня), проміжний (до 2–3-го місяця) та пізній (до 2–3-го року після травми) періоди перебігу відкритої хребтно-спинномозкової травми. Зважаючи на низьку частоту травми, тактика ведення таких потерпілих не визначена [3]; загалом у ранньому та гострому періоді вона включає спеціалізовані нейрохірургічні втручання (декомпресія СМ, видалення сторонніх тіл, реконструкція хребтового каналу, стабілізація хребта), показаннями у більшості спостережень є наявність клінічно значущого стискання СМ, ліквореї, потенційно небезпечного стороннього тіла у хребтовому каналі [13, 15, 16]. Критеріями ефективності хірургічного лікування є поліпшення стану пацієнта, значущий регрес неврологічних симптомів, стабільність uszkodженого відділу хребта; тимчасовим обмеженням надання хірургічної допомоги при

травмі СМ стороннім тілом в умовах військових дій є тяжкість стану потерпілого, відсутність необхідної кваліфікації хірургів на проміжних етапах надання медичної допомоги, збереження цілісності та опорної функції хребта (попри наявність стороннього тіла у хребтовому каналі).

Протягом усього періоду існування медицини апріорно вважають тезу про негативний вплив сторонніх тіл на навколишні тканини та органи, за умови спінальної травми це проявляється погіршенням неврологічного статусу потерпілого, обмеженням процесів регенерації. Так, N.L. Karlins та співавтори [17] повідомили про значний регрес неврологічного дефіциту у пацієнта 21 року після видалення уламка леза ножа з грудного відділу хребта; R.J.M. Groen та співавтори [18] описали спостереження потрапляння шипа електричного ската у тіло T<sub>VIII</sub> хребця, відтерміноване (через 4 тиж) видалення якого супроводжувалося регресом больового синдрому та розладів чутливості.

Сторонні тіла хребтового каналу необхідно видаляти навіть за відсутності первинного неврологічного дефіциту. N.O. Karim та співавтори [19] описали спостереження відтермінованої радикулопатії, спричинене міграцією стороннього тіла з рівня T<sub>XI</sub>–T<sub>XII</sub> до L<sub>IV</sub>–L<sub>V</sub> та регрес симптомів після видалення травмуючого об'єкта. Інші причини поглиблення неврологічного дефіциту за тривалого перебування стороннього тіла у хребтовому каналі пов'язані з виникненням інфекційних ускладнень, формуванням напруженої посттравматичної кісти [20], реакціями тканин: мідь проковує виражене рубцювання і некроз тканини СМ [21], срібло — слабшу та все ж значну відповідь тканин [22]; нікель та олово — відповідь середньої інтенсивності, золото і платина — мінімальну [23]; сталь, залежно від хімічного складу, спричиняє реакції різної інтенсивності, окиснення супроводжується інфільтрацією навколишніх тканин іржею [20].

Отже, актуальність вивчення особливостей травми СМ стороннім тілом суттєво зростає, існуючі дані щодо особливостей перебігу цього виду травми фрагментарні. Патологічні співвідношення між стороннім тілом та СМ багатокомпонентні, включають механічний, хімічний, біологічний (активація імунної та тканинної відповіді), можливо, електрофізичний та інші види впливу. Ізольоване дослідження цих складових у клінічних умовах неможливе, в умовах експерименту — проблематичне формування якісної групи порівняння, тваринам якої імплантують аналогічний у хімічному плані, проте, фізично чи біологічно відмінний матеріал (за такого дизайну дослідження вивчатимуть фізичний та біологічний компоненти впливу). Виокремлення та ізольоване дослідження складових будь-якого, у тому числі клінічного явища є необхідним елементом наукового пошуку, компонентом, зіставним з вивченням явища в цілому.

У дослідженні наведені результати моделювання проникної хребтно-спинномозкової травми з відтворенням тривалого перебування солідного, пружно-пластичного стороннього тіла у порівнянні з аналогічною у технічному плані імплантацією фраг-

мента його хімічно ідентичного аналога, відмінного за параметрами мікроструктури (мікротектоніки) та впливом на процеси регенерації.

**Метою дослідження** було вивчення клінічних та морфологічних особливостей впливу стороннього тіла на перебіг спінальної травми в умовах експерименту.

**Завдання дослідження:** дослідити особливості динаміки процесів регенерації та синдрому спастичності за відкритої проникної спінальної травми з тривалим перебуванням біосумісного пружно-пластичного стороннього тіла, гістологічні та ультраструктурні кореляції його впливу на перебіг модельованої спінальної травми.

#### **Матеріали і методи дослідження**

##### **Експериментальні тварини та експериментальні групи**

Дослідження проведені на білих безпородних щурах-самцях (інбредна 20-річна лінія на базі породи Wistar; Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України), віком 5,5 міс, масою тіла 350 г, яких тримали у стандартних умовах, за звичного харчування. Сформовані такі експериментальні групи:

1) група **«стороннє тіло»** — основна експериментальна група, тваринам якої одразу після травми СМ у зону ураження імпантували **мікро**пористий гідрогель — еквівалент стороннього тіла (n=10; максимальні строки спостереження 24 тиж);

2) група **«нейрогель»** (перша група порівняння), тваринам якої одразу після травми СМ у зону ураження імпантували фрагмент **макро**пористого гідрогелю NeuroGel™ (n=20; максимальні строки спостереження 26 тиж);

3) група **«контроль»**, тваринам якої у той же експериментальний сезон моделювали аналогічну травму СМ (n=16; максимальні строки спостереження 24 тиж).

##### **Полімерний матеріал, що використовували для імпантації**

Макропористий гідрогель NeuroGel™ (полі[N-(2-гідроксипропіл)-метакриламід]) — комерційний препарат, синтезований в лабораторії E. Pinet (FISO Technologies Inc., Quebec, Canada) шляхом гетерогенної полімеризації з подальшим очищенням, макропросторовою консолідацією в спиртових і водяних ваннах та стерилізацією. Препарат неодноразово випробуваний для лікування експериментальної травми СМ [24–29], на нашу думку, один з найбільш ефективних сучасних синтетичних матриксів, що стимулюють регенерацію СМ. Як стороннє тіло використовували суцільний фрагмент гідрогелю з аналогічною первинною хімічною структурою, проте, більшим коефіцієнтом просторової щільності, більшою механічною тривкістю та пружністю.

##### **Моделювання травми спинного мозку**

Експериментальне дослідження проведене з дотриманням існуючих норм біоетики, регламентів роботи з експериментальними тваринами, оптимальних сучасних протоколів знеболення та післяопераційного догляду.

Оперативні втручання виконували в умовах загального знеболення фіксованої на спеціальному операційному столику тварини шляхом (внутрішньо-очеревинного введення суміші розчинів ксилазину

[Sedazin, Biowet, Польща] 15 мг/кг і кетаміну (Calypso, «Гедеон Ріхтер А.О.», Угорщина) 70 мг/кг, дотримуючи необхідного для наркозу ксилазином температурного режиму. Детально особливості використаної моделі спінальної травми (лівобічне пересічення поперечника СМ — ЛПП) описані раніше [30]. Після нанесення травми СМ та самовільного припинення кровотечі у тварин груп **«контроль»** вікно доступу в хребтовий канал прикривали фрагментом підшкірної фасції, м'які тканини та шкіру в зоні доступу наглухо зашивали крученими поліамідними хірургічними нитками у два ряди вузлових швів. Ділянку рани обробляли 5% спиртовим розчином йоду. У тварин групи **«стороннє тіло»** у рану СМ імпантували фрагмент мікропористого гідрогелю розміром 1 мм<sup>3</sup>; у тварин груп **«нейрогель»** — фрагмент нейрогелю аналогічного об'єму; операцію завершували описаним вище чином.

З метою профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ОАО «Киевмедпрепарат») у дозі 1 млн ОД на 1 кг маси тіла (~150–200 тис ОД, 1 мл розчину на одну тварину). Як протизапальну та протинабрякову терапію застосовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 6 мг/кг маси тіла. Після цього тварини протягом 2–4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30°C), у подальшому — у спеціальних клітках по 3–6 особин при температурі у середньому 21–24°C, за умови постійного вентилявання приміщення та періодичної заміни тирсової підкладки.

##### **Реєстрація функціональної активності задніх кінцівок**

Функціональну активність ЗІК та задньої контралатеральної щодо зони травми кінцівки (ЗКК) оперованих тварин оцінювали за шкалою BBB, запропонованою D.M. Basso, M.S. Beattie, J.C. Bresnahan [31, 32]. Детальний опис та деякі особливості використаної шкали розглянуті нами раніше [30]. Коротко зазначимо, що діапазон шкали BBB становить 0–21 бал; у межах 0–11 балів оцінюють рухову активність у кожному з трьох ключових суглобів задньої кінцівки, у межах 8–11 балів — постановку стопи та тривалість підтримання маси тіла задньою кінцівкою при пересуванні по горизонтальній поверхні; принципи оцінки функції вище 11 балів не наводимо [30]. Достовірна оцінка рухової активності ЗКК можлива лише у діапазоні 15–18 балів і за умови функції ЗІК на рівні понад 12 балів, тому у даній роботі функцію ЗКК не оцінювали.

ПФ ЗІК оцінювали, починаючи з 7-ї доби після оперативного втручання, з огляду на етичний регламент роботи з експериментальними тваринами. Тривалість спостереження у групах **«контроль»** та **«стороннє тіло»** 24 тиж, у групі **«нейрогель»** — 26 тиж.

##### **Морфологічні дослідження**

Тварин виводили з експерименту шляхом передозування наркотичних речовин, ділянку хребта довжиною 5 см, що включала зону виконання ЛПП, видаляли і вміщували у 10% розчин нейтрального формаліну.

Для формування поздовжніх оглядових зрізів первинно фіксовані фрагменти СМ вилучали з навколишніх тканин, відмивали у 0,1 молярному фосфатному буфері та поздовжньо нарізали на автоматизованому

вібраційному мікротомі (Leica VT 1000A, Німеччина), формуючи зрізи товщиною 80 мкм. Зрізи вміщували на предметне скло в бальзам для препаратів (Aqua-Mount, Sigma, Німеччина), вкривали покривним склом. Фотофіксацію здійснювали фотокамерою з оптичним та цифровим збільшенням "AmScopeMU900" (Китай).

Для гістологічного дослідження первинно фіксовані фрагменти СМ вилучали з хребта, висікали ділянку навколо ЛПП (5 мм), вміщували у 20% розчин формаліну, протягом 1 доби витримували у розчинах етилового спирту зростаючої концентрації (70°, 96° і 96°), хлороформі (24 год); далі — у хлороформі та парафіні, формували парафінову заливку. Зрізи фарбували за стандартними протоколами гематоксиліном та еозинном, тіоніном (за Нісслем). Аналогову фотофіксацію мікропрепаратів здійснювали на світлооптичному мікроскопі Ахіорфот (OPTON, Німеччина).

Для електронно-мікроскопічного дослідження фрагменти тканини СМ поряд з зоною ЛПП об'ємом 1 мм<sup>3</sup> видаляли відразу після виведення тварини з експерименту, фіксували в суміші 4% параформальдегіду, 2,5% глутаральдегіду і 4% сахарози на 0,1 молярному фосфатному буфері (рН=7,4) з подальшою дофіксацією в 1% розчині чотириокису осмію, зневоднювали в зростаючих концентраціях етанолу і оксипропілену, заливали сумішшю епоксидних смол (епон-аралдит). Для прицільного ультратомування і поглибленої оцінки отриманих даних з епоксидних блоків виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 100 мкм, забарвлювали їх метиленовим синім, піроніном і переглядали в світлооптичному мікроскопі Ахіорфот (OPTON, Німеччина). Ультратонкі зрізи товщиною 60 мкм отримували на ультратомах LKB (Швеція) і Reichardt-Jung (Австрія), забарвлювали за Reynolds та переглядали в електронному мікроскопі EM-400T (PHILIPS, Нідерланди).

### Статистична обробка отриманих результатів

Статистична обробка даних моніторингу функції задніх кінцівок проведена за допомогою програмного пакету Statistica 6.0 на персональному комп'ютері. Використовували непараметричний U-тест Мана-Уїтні. Статистичну значущість різниці середніх значень ПФ ЗІК в межах групи впродовж періоду експерименту оцінювали за Уїллкоксоном, зв'язок і спрямованість їх змін — за допомогою рангового коефіцієнту Спірмена.

#### Результати та їх обговорення

#### Динаміка процесів регенерації в експериментальних групах

Дослідження репрезентативності груп «контроль» та «нейрогель» щодо модельованих у них експериментальних ситуацій з залученням накопичених протягом 2006–2015 рр. даних свідчило про типові ознаки відновного процесу у цих групах.

Аналіз результатів дослідження динаміки ПФ ЗІК у групі «стороннє тіло» свідчив про суттєві відмінності перебігу спінальної травми: середнє значення ПФ ЗІК в інтервалі від 2-го до 7-го тижня було найменшим у межах експерименту

— (1,30±0,94) бала (за шкалою BBB). У період з 12-го до 16-го тижня відзначали статистично значуще (відповідно  $p=0,043$  і  $p=0,036$ ) збільшення ПФ ЗІК до (2,5±0,84) бала (за шкалою BBB); на кінець 24-го тижня — деяке зменшення — до (2,35±0,95) бала (рис. 1). Це дозволило припустити наявність суттєвих відмінностей процесів регенерації у віддалені строки після травми за наявності досліджуваного варіанту стороннього тіла, і, як свідчать наведені нижче результати морфологічного дослідження, може бути пов'язане з суттєвим регресом об'єму стороннього тіла протягом 3–4 міс після імплантації.

Динаміка ПФ ЗІК у групі «контроль» близька до наведеної в групі «стороннє тіло». Протягом першого місяця спостерігали збільшення ПФ ЗІК з (1,0±0,35) до (1,66±0,54) бала (за шкалою BBB); через 8 тиж — статистично незначуще зменшення — до (1,19±0,48) бала (за шкалою BBB); через 16 тиж — статистично значуще відновлення — до (1,63±0,46) бала, через 24 тиж — стабілізацію — (1,59±0,49) бала. Протягом усього періоду експерименту не доведена статистична значущість різниці ПФ ЗІК між групами «стороннє тіло» та «контроль», мінімальну величину  $p$ -значення реєстрували на 3-му тижні спостереження ( $p=0,1347$ ), що відповідало одному з найбільших значень різниці між показниками (0,26 бала за шкалою BBB).

Незважаючи на ідентичність первинної хімічної структури обох імплантатів, їх вплив на процеси регенерації різний: різниця ПФ ЗІК між групами «нейрогель» та «стороннє тіло», починаючи з 3-го тижня експерименту і до його завершення, практично не змінювалася і становила приблизно 6 балів (за шкалою BBB), через 24 тиж — відповідно (8,45±0,92) і (2,35±0,95) бала.

Динаміка рівня спастичності в групах «контроль» та «нейрогель» аналогічна, різнилася кількісно; в групі «стороннє тіло» вона складна, якісно відмінна від динаміки у двох інших групах: протягом перших 3 тиж спостерігали збільшення ступеня спастичності від (2,3±0,11) до (2,7±0,15) бала (за шкалою Ashworth); через 4–6 тиж — значне збільшення — до (3,6±0,2) бала; через 7 тиж — стабілізація, з 8-го тижня — зменшення до (2,7±0,3) бала (рис. 2).

В групі «стороннє тіло» встановлена обернена кореляція між ступенем спастичності, оціненим за

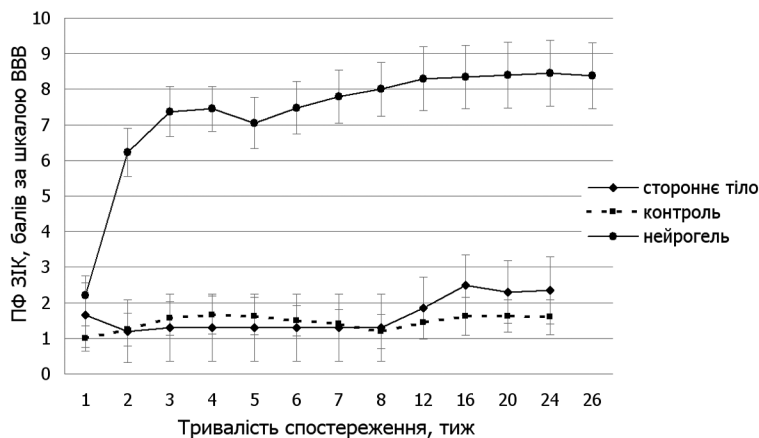
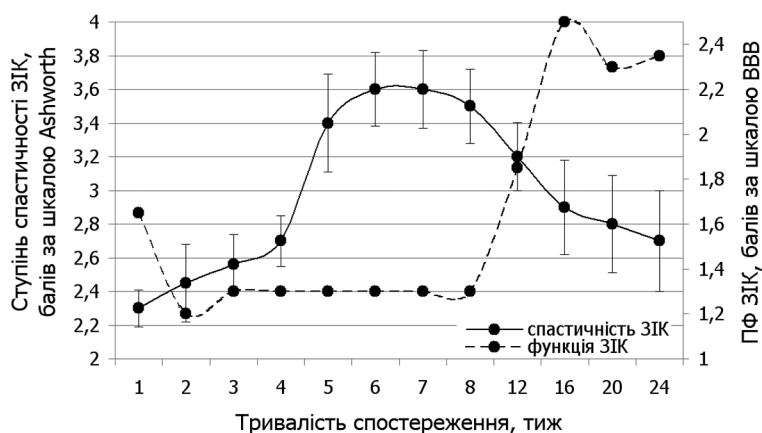


Рис. 1. Динаміка ПФ ЗІК в експериментальних групах.



**Рис. 2.** Порівняльна динаміка ПФ ЗІК та ступеня спастичності ЗІК у тварин групи «стороннє тіло». Планки похибок у точках кривої ПФ ЗІК не наведені через інший масштаб шкали та середньої величини похибки.

шкалою Ashworth, та ПФ ЗІК; в групах «нейрогель» та «контроль» — слаба пряма кореляція динаміки цих показників.

Протягом періоду експерименту прояви тяжкого хронічного больового синдрому у ділянці ЗІК (аутофагія [33]) виявлені у 12,5% тварин групи «контроль»,

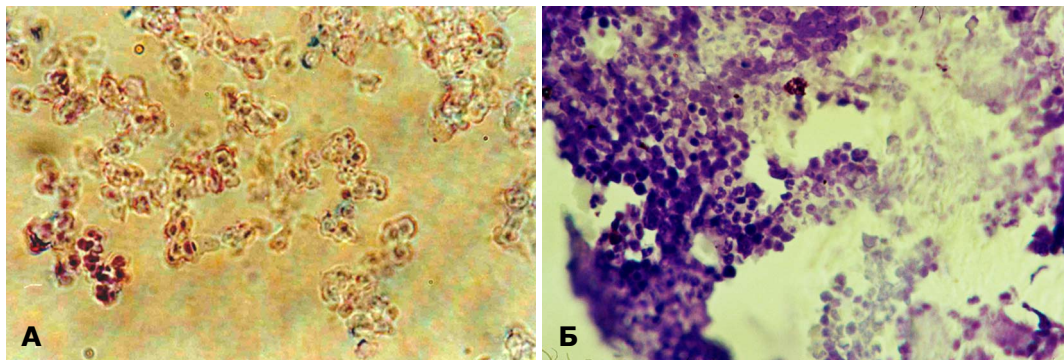
у групах «стороннє тіло» та «нейрогель» — відсутні.

#### Морфологічні особливості перебігу спінальної травми за наявності стороннього тіла

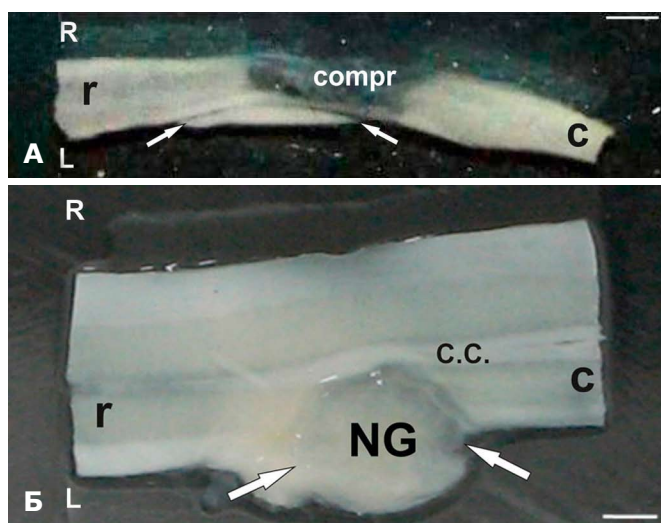
Нативний нейрогель суттєво відрізняється від мікропористого аналогу, передусім, середнім поперечним перерізом аморфних каналів між округлими серпанковими елементами речовини (рис. 3А): щільність просторового розташування пружної речовини у мікропористому гідрогелі (стороннє тіло, рис. 3Б) значно більша. Розміри щільних елементів мікропористого гідрогелю суттєво менші, ніж елементів NeuroGel™.

Морфологічні зміни в зоні імплантації стороннього тіла суттєво різнилися від таких за ізолюваної травми аналогічного виду [30] та імплантації гідрогелю [29].

Через 24 тиж експерименту зона імплантації стороннього тіла макроскопічно більше нагадувала зону травми у тварин групи «контроль», ніж зону імплантації гідрогелю: виявлене значне зменшення локального об'єму СМ, лівобічна деформація та стоншення, зменшення об'єму білої речовини, суттєві зміни структури СМ (рис. 4А). Стороннє тіло, на відміну від імплан-



**Рис. 3.** Мікрофото. Речовина NeuroGel™ (А) та його мікропористого аналогу (Б, стороннє тіло). Забарвлення гематоксилином та еозином (А) та тіоніном за Нісслем (Б). 36. ×50 (А), ×20 (Б).



**Рис. 4.** Поздовжній зріз фіксованого СМ після імплантації стороннього тіла (А) та фрагмента NeuroGel™ (Б) через 25 тиж спостереження. Імпланти зазначені стрілками. с — каудальний кінець; r — ростральний кінець; с.с. — центральний канал СМ; compr — компримована ділянка СМ; NG — імплантований фрагмент NeuroGel™; R — праворуч; L — ліворуч. 36. ×3,5 (А), ×8 (Б). Масштаб — 2,5 мм (А), 1 мм (Б).

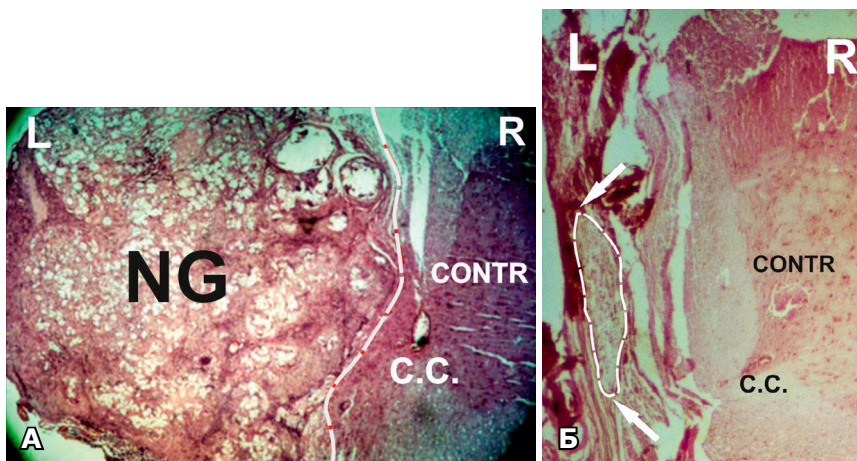
тованого фрагмента нейрогелю, не просвічувалося при діюфаноскопії, що не характерне для нейрогелю в аналогічні строки спостереження. Характерне формування єдиного конгломерату стороннього тіла з оболонками СМ, асоціація його з масою СМ. Аналогічну реакцію сполучної тканини відзначали в групі «нейрогель», меншою мірою — в групі «контроль». Біла речовина СМ на боці ураження стоншена, більшою мірою — каудально від зони травми.

На оглядових зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозином, ці особливості яскраво виражені (рис. 5А, Б): на відміну від об'ємної зони щільно інтегрованого фрагмента гідрогелю, заповненого численними виростами гліофіброзної тканини, об'єм стороннього тіла у порівнянні з таким одразу після імплантації, суттєво зменшений, слабо асоційований з щільною мономорфною фіброзною капсулою, містить невелику кількість сполучної тканини. Рубцева тканина навколо імплантата в аналогічні строки певною мірою нагадує наведену при моделюванні пересічення половини СМ [30], проте, характерна чітка просторова ізоморф-

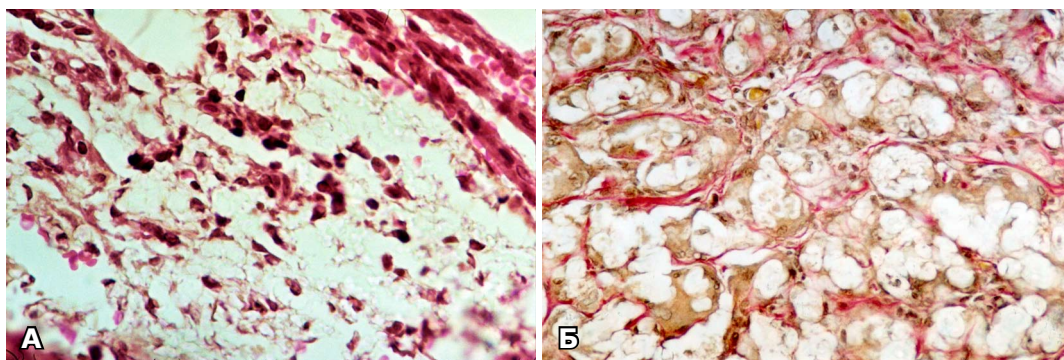
ність і структурованість, щільність волоконного та бідність клітинного компоненту.

Гістологічне дослідження імплантатів обох видів підтверджує зазначені припущення: залишковий фрагмент стороннього тіла слабо асоційований з щільною сполучнотканинною капсулою (рис. 6А), щільні округлі елементи мікропористого гідрогелю менші, ніж елементи NeuroGel™ (рис. 6А, Б); характерні мінімальна інфільтрація клітинними компонентами, висока щільність пружної речовини мікропористого гідрогелю (рис. 6А). Ці зміни суттєво відрізнялися від притаманною для імплантованих фрагментів NeuroGel™ (рис. 6Б), детально описаних нами раніше [29].

За даними електронно-мікроскопічного дослідження речовини СМ тварин групи «стороннє тіло» товща гідрогелю представлена численними щільно розташованими фрагментами, без ознак проростання новоутворених нервових волокон і клітин сполучної тканини. Іпсилатерально нижче зони імплантації виявляли «темні» деструктивно-змінені мотонейрони з



**Рис. 5.** Мікрофото. Оглядові поперечні гістологічні зрізи СМ на рівні імплантації фрагмента NeuroGel™ (А) та стороннього тіла (Б) через 25 тиж спостереження. L — ліворуч; R — праворуч; contr — контралатеральна частка СМ; с.с. — центральний канал; NG — імпантований фрагмент NeuroGel™; залишковий фрагмент стороннього тіла окреслений пунктиром та обмежений стрілками. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×20.



**Рис. 6.** Мікрофото. Структура стороннього тіла (А) у порівнянні з структурою NeuroGel™ в аналогічні строки спостереження (25-й тиждень). Речовина гідрогелю на обох мікрофото безбарвна, представлена численними глибокими фрагментами, між якими розташований гліофіброзний матрикс (Б) або поодинокі клітинні елементи (А). Забарвлення гематоксиліном та еозином (А), гематоксиліном та пікрофуксином (Б). 36. ×400 (А), ×200 (Б).

підвищеною щільністю дифузного ядерного та цитоплазматичного вмісту, ексцентрично (часто — навколо нуклеолеми) розташованим ядерцем, численними цитоплазматичними вакуолями, насамперед, мітохондріального походження, зменшеною кількістю вільних рибосом і полісом, значним збільшенням кількості лізосом. Елементи нейропілю набрякли, дендрити — з просвітленою дендроплазмою, зменшеним вмістом та локальною вакуолізацією структурних компонентів. Синаптичний апарат представлений численними, нехарактерними для норми, набряклими аксо-дендритними синапсами з електронно-прозорою аксо- і дендроплазмою, дещо зменшеною осміофільною активною зоною, нечисленними, згрупованими поблизу синаптичної щілини або центрально, інколи аглютинованими синаптичними везикулами, набряклими мітохондріями з локально зруйнованими кристами. Такі зміни пресинаптичного апарату можуть бути проявом гіпоксії тканин та порушення метаболізму катехоламінів [34]. Біла речовина інсультальної частки СМ містила гіпертрофовані олігодендроцити без ознак ультраструктурних змін; мієлінізовані аксони навколо олігодендроцитів на тлі поширеного міжламелярного набряку характеризувалися значним ураженням або втратою елементів цитоскелету, просвітленою аксоплазмою, набуханням мітохондрій різного ступеня, іноді — тотальною вакуолізацією, руйнуванням внутрішньої мембрани, поодинокими залишками крист.

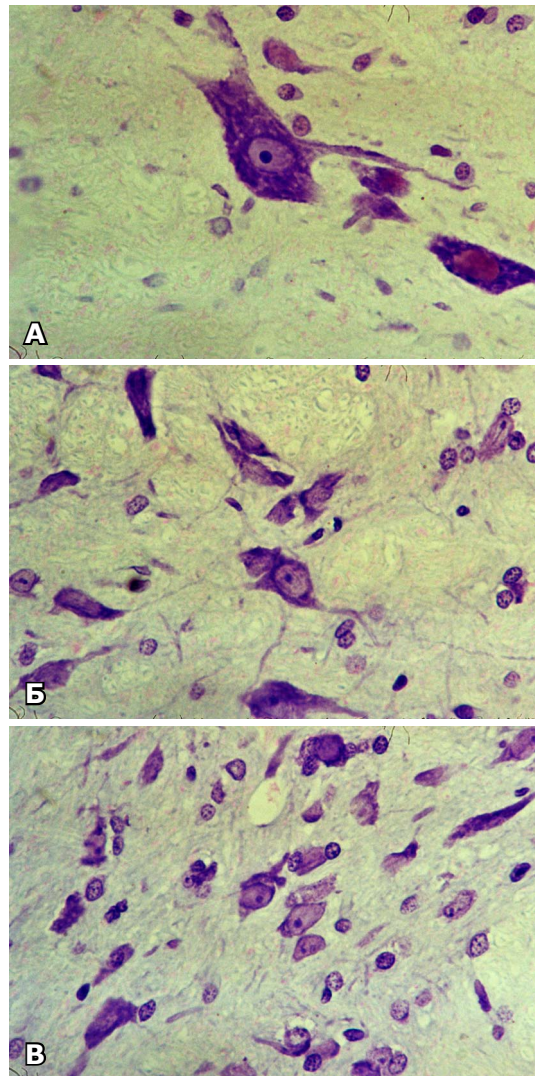
У нейронах протилежної частини СМ на рівні імплантації стороннього тіла у строки спостереження 24 тиж не виявляли світлооптичних ознак дегенерації чи вираженої дисфункції (рис. 7А, Б, В), як і в інших експериментальних групах [30]. В сірій речовині СМ виявлені ознаки дистрофічних змін: наявність реактивно та деструктивно змінених мотонейронів, ядро та цитоплазма підвищеної осміофільності, набрякли мітохондрії, часткова втрата крист, зменшення кількості вільних рибосом та полісом. Деструктивні зміни нейропілю сірої речовини та елементів білої речовини СМ помірно виражені, компенсаторні.

**Висновки.** 1. Використана модель задовільно відтворює умови відкритої проникної травми СМ з тривалим перебуванням стороннього тіла та поступовим нівелюванням його механічної дії, дозволяє вивчити патофізіологічні механізми обмеження процесів регенерації під впливом тривалої компресії СМ.

2. Компресія СМ апробованим варіантом стороннього тіла суттєво погіршує функціональну регенерацію СМ, поглиблює синдром спастичності. Поступове зменшення тиску стороннього тіла на тканину СМ у віддаленому періоді травми супроводжується регресом основних неврологічних симптомів, що обґрунтовує необхідність усунення компресуючої дії стороннього тіла навіть у віддаленому періоді спінальної травми.

3. Морфологічні зміни вітальності та функціональної активності нейронів контралатеральної частини СМ свідчать про можливість її залучення до функціональної регенерації.

4. Використання запропонованої моделі для відтворення синдрому посттравматичної спастичності, зважаючи на його вираженість та однорідність в експериментальній групі, сприятиме оптимізації таких досліджень.



**Рис. 7.** Мікрофото. Мотонейрон (А), нейрони поверхневих шарів заднього рогу (Б) та нейrocити прилеглі до стороннього тіла ділянки контралатеральної частини СМ (Б) через 25 тиж спостереження. Забарвлення тіоніном за Нісслем. 36.x400.

#### Список літератури

1. Civilian gunshot injuries of the spinal cord: a systematic review of the current literature / G.S. Sidhu, A. Ghag, V. Prokuski [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. — 2013. — V.471, N12. — P.3945–3955.
2. Lipschitz R. Stab wounds of the spinal cord / R. Lipschitz, J. Block // Lancet. — 1962. — V.2, N7248. — P.169–172.
3. Shahlaie K. Nonmissile penetrating spinal injury. Case report and review of the literature / K. Shahlaie, D.J. Chang, J.N. Anderson // J. Neurosurg. Spine. — 2006. — V.4, N5. — P.400–408.
4. Spinal cord injury caused by stab wounds: incidence, natural history, and relevance for future research / E.J. McCaughey, M. Purcell, S.C. Barnett, D.B. Allan // J. Neurotrauma. — 2016. — V.33, N15. — P.1416–1421.
5. Gunshot injuries in the spine / T.E. de Barros Filho, A.F. Cristante, R.M. Marcon, A. Ono, R. Bilhar // Spinal Cord. — 2014. — V.52, N7. — P.504–510.
6. A multicenter evaluation of whether gender dimorphism affects survival after trauma / C.D. Wohltmann, G.A. Franklin, P.W. Boaz, F.A. Luchette, P.A. Kearney, J.D. Richardson, D.A. Spain // Am. J. Surg. — 2001. — V.181, N4. — P.297–300.



7. Lavelle W.F. When a broken pencil is more than just a broken pencil / W.F. Lavelle, L.C. Allen // *Spine J.* — 2005. — Vol. 5. — P. 471–474.
8. Peacock W.J. A review of 450 stab wounds of the spinal cord / W.J. Peacock, R.D. Shrosbee, A.G. Key // *S. Afr. Med. J.* — 1977. — V.51, N26. — P.961–964.
9. Incidence, characteristics, and outcome of spinal cord injury at trauma centers in North America / R.E. Burney, R.F. Maio, F. Maynard, R. Karunas // *Arch. Surg.* — 1993. — V.128, N5. — P.596–609.
10. MR imaging of penetrating spinal trauma / S. Moyed, K. Shanmuganathan, S.T. Mirvis, A. Betkel, M. Rothman // *J. Roentgenol.* — 1999. — V.173, N5. — P.1387–1391.
11. Are spine injuries sustained in battle truly different? / J.A. Blair, J.C. Patzkowski, A.J. Schoenfeld, J.D. Cross Rivera, E.S. Grenier, R.A. Lehman, J.R. Hsu // *Spine J.* — 2012. — V.12, N9. — P.824–829.
12. Spinal cord injury resulting from gunshot wounds: a comparative study with non-gunshot causes / Ü. Güzelkücü, Y. Demir, S. Kesikburun, B. Aras, F. Yavuz, E. Yaşar, B. Yılmaz // *Spinal Cord.* — 2016. — V.54, N9. — P.737–741.
13. Вогнепальні ушкодження центральної нервової системи / М.Є. Поліщук, В.І. Старча, Є.І. Слинько, А.Х. Завальнюк. — Тернопіль: ТДМУ, 2005. — 184 с.
14. Клініко-нозологічна та клініко-анатомічна характеристика постраждалих із мінно-вибуховою травмою на ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги в умовах сучасних бойових дій на прикладі проведення антитерористичної операції на сході України / С.О. Гур'єв, Д.І. Кравцов, А.В. Ордатій, В.Є. Казачков // *Хірургія України.* — 2016. — №1. — С.7–11.
15. Нейрохірургія: підручник / В.І. Цимбалюк, Б.М. Лузан, І.П. Дмитерко, М.О. Марущенко, В.В. Медведєв, О.І. Троян; за ред. акад. В.І. Цимбалюка. — Вінниця: Нова Книга, 2011. — 304 с.
16. Оружейно-взрывные ранения нервной системы: монография / В.И. Цымбалюк, В.В. Могила, К.В. Семкин, С.В. Куртеев; под ред. В.И. Цымбалюка, В.В. Могили. — Симферополь, 2008. — 274 с.
17. Karlins N.L. Computed tomography for the evaluation of knife impalement injuries: case report / N.L. Karlins, G. Marmolya, N. Snow // *J. Trauma.* — 1992. — V.32, N5. — P.667–668.
18. Spinal cord injury with a stingray spine / R.J.M. Groen, E.A. Kafiluddin, H.L. Hamburger, E.J.F.H. Veldhuizen // *Acta Neurochir. (Wien).* — 2002. — V.144, N5. — P.507–508.
19. Spontaneous migration of a bullet in the spinal subarachnoid space causing delayed radicular symptoms / N.O. Karim, M.W. Nabors, M. Golocovsky, F.D. Cooney // *Neurosurgery.* — 1986. — V.18, N1. — P.97–100.
20. Jones F.D. Delayed myelopathy secondary to retained intraspinal metallic fragment: case report / F.D. Jones, R.E. Woosley // *J. Neurosurg.* — 1981. — V.55, N6. — P.979–982.
21. Retained intracranial metallic foreign bodies. Report of two cases / K. Ott, E. Tarlov, R. Crowell, N. Papadakis // *J. Neurosurg.* — 1976. — V.44, N1. — P.80–83.
22. McFadden J.R. Tissue reactions to standard neurosurgical metallic implants / J.R. McFadden // *J. Neurosurg.* — 1972. — V.36, N5. — P.598–603.
23. Sights W.P. The fate of retained intracerebral shotgun pellets. An experimental study / W.P. Sights, R.J. Bye // *J. Neurosurg.* — 1970. — V.33, N6. — P.646–653.
24. Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation: axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies / S. Woerly, V.D. Doan, N. Sosa, J. de Vellis, A. Espinosa-Jeffrey // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2001. — V.19, N1. — P.63–83.
25. Prevention of gliotic scar formation by NeuroGel allows partial endogenous repair of transected cat spinal cord / S. Woerly, V.D. Doan, N. Sosa, J. de Vellis, A. Espinosa-Jeffrey // *J. Neurosci. Res.* — 2004. — V.75, N2. — P.262–272.
26. Spinal cord repair with PHPMA hydrogel containing RGD peptides (NeuroGel) / S. Woerly, E. Pinet, L. de Robertis, D. van Diep, M. Bousmina // *Biomaterials.* — 2001. — V.22, N10. — P.1095–1111.
27. Spinal cord reconstruction using NeuroGel implants and functional recovery after chronic injury / S. Woerly, V.D. Doan, F. Evans-Martin, C.G. Paramore, J.D. Peduzzi // *J. Neurosci. Res.* — 2001. — V.66, N6. — P.1187–1197.
28. Expression of heat shock protein (HSP)-25 and HSP-32 in the rat spinal cord reconstructed with Neurogel / S. Woerly, O. Awosika, P. Zhao, C. Agbo, F. Gomez-Pinilla, J. de Vellis, A. Espinosa-Jeffrey // *Neurochem. Res.* — 2005. — V.30, N6–7. — P.721–735.
29. Цымбалюк В.И. Спинной мозг. Элегия надежды: монография / В.И. Цымбалюк, В.В. Медведєв. — Вінниця: Нова Книга, 2010. — 944 с.
30. Модель пересічення половини поперечника спинного мозку. Частина I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості / В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв, В.М. Семенова, Н.Я. Грідина, Ю.Ю. Сенчик, О.М. Величко, С.М. Дичко, В.В. Васлович // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2016. — №2. — С.18–27.
31. Methods for behavioral testing of spinal cord injured rats / J. Sedy, L. Urdzikova, P. Jendelova, E. Sykova // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2008. — V.32, N3. — P.550–580.
32. Burke D.A. Basso, Beattie, and Bresnahan scale locomotor assessment following spinal cord injury and its utility as a criterion for other assessments / D.A. Burke, D.S.K. Magnuson // *Springer Protocols Handbooks*; ed. J. Chen, X.-M. Xu, Z.C. Xu, J.H. Zhang. — Humana Press, 2012. — V.2. *Animal Models of Acute Neurological Injuries II: Injury and Mechanistic Assessments.* — 718 p.
33. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. Частина II. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром / В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв, Н.Я. Грідина, Ю.Ю. Сенчик, Л.М. Сулій, М.М. Татарчук, О.Б. Величко, С.М. Дичко, Н.Г. Драгунцова // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2016. — №3. — С.9–17.
34. Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии / Н.Н. Боголепов. — М.: Медицина, 1979. — 168 с.

## References

1. Sidhu GS, Ghag A, Prokuski V, Vaccaro AR, Radcliff KE. Civilian gunshot injuries of the spinal cord: a systematic review of the current literature. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(12):3945–55. doi:10.1007/s11999-013-2901-2. PMID:23479233.
2. Lipschitz R, Block J. Stab wounds of the spinal cord. *Lancet.* 1962;2(7248):169–72. PMID:14465744.
3. Shahlaie K, Chang DJ, Anderson JN. Nonmissile penetrating spinal injury. Case report and review of the literature. *J Neurosurg Spine.* 2006;4(5):400–8. PMID:16703908.
4. McCaughey EJ, Purcell M, Barnett SC, Allan DB. Spinal cord injury caused by stab wounds: incidence, natural history, and relevance for future research. *J Neurotrauma.* 2016;33(15):1416–21. doi:10.1089/neu.2015.4375. PMID:26825180.
5. de Barros Filho TE, Cristante AF, Marcon RM, Ono A, Bilhar R. Gunshot injuries in the spine. *Spinal Cord.* 2014;52(7):504–10. doi:10.1038/sc.2014.56. PMID:24777161.
6. Wohltmann CD, Franklin GA, Boaz PW, Luchette FA, Kearney PA, Richardson JD, Spain DA. A multicenter evaluation of whether gender dimorphism affects survival after trauma. *Am J Surg.* 2001;181(4):297–300. PMID:11438262.
7. Lavelle WF, Allen LC. When a broken pencil is more than just a broken pencil. *Spine J.* 2005; 5: 471–4, PMID:16106562.
8. Peacock WJ, Shrosbee RD, Key AG. A review of 450 stab wounds of the spinal cord. *S Afr Med J.* 1977;51(26):961–4. PMID:888030.
9. Burney RE, Maio RF, Maynard F, Karunas R. Incidence, characteristics, and outcome of spinal cord injury at trauma centers in North America. *Arch Surg.* 1993;128(5):596–609. PMID:8489395.
10. Moyed S, Shanmuganathan K, Mirvis ST, Bethel A, Rothman M. MR imaging of penetrating spinal trauma. *J Roentgenol.* 1999;173:1387–91. doi:10.2214/ajr.173.5.10541126. PMID:10541126.
11. Blair JA, Patzkowski JC, Schoenfeld AJ, Cross Rivera J, Grenier ES, Lehman RA, Hsu JR. Are spine injuries sustained in battle truly different? *Spine J.* 2012;12(9):824–9. doi:10.1016/j.spinee.2011.09.012. PMID:22000726.
12. Güzelkücü Ü, Demir Y, Kesikburun S, Aras B, Yavuz F, Yaşar E, Yılmaz B. Spinal cord injury resulting from gunshot wounds: a comparative study with non-gunshot causes.

- Spinal Cord. 2016;54(9):737-41. doi: 10.1038/sc.2016.29. PMID:26927292.
13. Polishchuk MYe, Starcha VI, Slynko YeI, Zavalniuk AKh. Vognepalni uskodzhennia centralnoyi nervovoyi systemy [Gunshot injures of the central nervous system]. Ternopil: TMDU; 2005. Ukrainian.
  14. Guriev SO, Kravtsov DI, Ordatsiy AV, Kazachkov VYe. Clinical, nosological and anatomical aspects of mine-blast trauma victims on the early hospital care stage in modern warfare [Case study: anti-terrorist operation in eastern Ukraine]. Surgery of Ukraine. 2016;1:7-11. Ukrainian.
  15. Tsymbaliuk VI, Luzan BM, Dmyterko IP, Marushchenko MO, Medvediev VV, Troyan OI. Nejrokhirurgia: pidruchnyk [Neurosurgery: Handbook]. Vynnytsa: Nova Knyha; 2011. Ukrainian.
  16. Tsymbaliuk VI, Mogila VV, Semkin KV, Kurteev SV. Oruzhejno-vzryvnyie ranenia nervnoj sistemy: monografiya [Weapons-explosive wounds of the nervous system: monography] Simferopol; 2008. Russian.
  17. Karlins NL, Marmolya G, Snow N. Computed tomography for the evaluation of knife impalement injuries: case report. J Trauma. 1992;32(5):667-8. PMID:1588658.
  18. Groen RJM, Kafiluddin EA, Hamburger HL, Veldhuizen EJFH. Spinal cord injury with a stingray spine. Acta Neurochir. (Wien). 2002;144(5):507-8. doi:10.1007/s007010200075. PMID:12111510.
  19. Karim NO, Nabors MW, Golocovsky M, Cooney FD. Spontaneous migration of a bullet in the spinal subarachnoid space causing delayed radicular symptoms. Neurosurgery. 1986;18(1):97-100. PMID:3945385.
  20. Jones FD, Woosley RE. Delayed myelopathy secondary to retained intraspinal metallic fragment: case report. J Neurosurg. 1981;55(6):979-82. doi:10.3171/jns.1981.55.6.0979. PMID:7299474.
  21. Ott K, Tarlov E, Crowell R, Papadakis N. Retained intracranial metallic foreign bodies. Report of two cases. J Neurosurg. 1976;44(1):80-3. doi:10.3171/jns.1976.44.1.0080. PMID:1104779.
  22. McFadden JR. Tissue reactions to standard neurosurgical metallic implants. J Neurosurg. 1972;36(5):598-603. doi:10.3171/jns.1972.36.5.0598. PMID:5026546.
  23. Sights WP, Bye RJ. The fate of retained intracerebral shotgun pellets. An experimental study. J Neurosurg. 1970;33(6):646-53. doi:10.3171/jns.1970.33.6.0646. PMID:5482795.
  24. Woerly S, Doan VD, Sosa N. de Vellis J, Espinosa-Jeffrey A. Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation : axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies. Int J Dev Neurosci. 2001;19(1):63-83. PMID:11226756.
  25. Woerly S, Doan VD, Sosa N. de Vellis J, Espinosa-Jeffrey A. Prevention of gliotic scar formation by NeuroGel allows partial endogenous repair of transected cat spinal cord. J Neurosci Res 2004;75(2):262-72. doi:10.1002/jnr.10774. PMID:14705147.
  26. Woerly S, Pinet E, de Robertis L, van Diep D, Bousmina M. Spinal cord repair with PHPMA hydrogel containing RGD peptides (NeuroGel). Biomaterials. 2001;22(10):1095-111. PMID:11352090.
  27. Woerly S, Doan VD, Evans-Martin F, Paramore CG, Peduzzi JD. Spinal cord reconstruction using NeuroGel implants and functional recovery after chronic injury. J Neurosci Res. 2001;66(6):1187-97. doi:10.1002/jnr.1255. PMID:11746452.
  28. Woerly S, Awosika O, Zhao P, Agbo C, Gomez-Pinilla F, de Vellis J, Espinosa-Jeffrey A. Expression of heat shock protein (HSP)-25 and HSP-32 in the rat spinal cord reconstructed with Neurogel. Neurochem Res. 2005;30(6-7):721-35. doi:10.1007/s11064-005-6866-8. PMID:16187209.
  29. Tsymbaliuk VI, Medvediev VV. Spinnoj mozg. Elegia nadezhdy [Spinal cord. Elegy of hope]. Vinnitsa: Nova Knyha; 2010. Russian.
  30. Tsymbaliuk V, Medvediev V, Semenova V, Grydina N, Senchyk Yu, Velychko O, Dychko S, Vaslovych V. [The model of lateral spinal cord hemisection. Part I. The technical, pathomorphological, clinical and experimental peculiarities]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(2):18-27. Ukrainian. <http://theunj.org/article/view/72605>.
  31. Sedy J, Urdzikova L, Jendelova P, Sykova E. Methods for behavioral testing of spinal cord injured rats. Neurosci Biobehav. Rev. 2008;32(3):550-80. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.10.001. PMID:18036661.
  32. Burke DA. Basso, Beattie, and Bresnahan scale locomotor assessment following spinal cord injury and its utility as a criterion for other assessments. In: Burke DA, Magnuson DSK. Springer protocols handbooks. Animal models of acute neurological injuries ii: injury and mechanistic assessments; eds. J Chen, X-M Xu, ZC Xu, JH Zhan. Humana Press, 2012;2.
  33. Tsymbaliuk V, Medvediev V, Grydina N, Senchyk Yu, Suliy L, Tatarchuk M, Velychko O, Dychko S, Draguntsova N. [The model of spinal cord lateral hemisection. Part II. State of the neuromuscular system, syndrome of post-injury spasticity and chronic pain syndrome]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(3):9-17. Ukrainian. <http://theunj.org/article/view/78766>.
  34. Bogolepov NN. Ultrastruktura mozga pri gipoksii [Ultrastructure of the hypoxic brain]. Moscow: Medicine; 1979. Russian.