

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 591.482 : 616-001-009.7-009.12-092.9

Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. Частина II. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдромЦимбалюк В.І.¹, Медведєв В.В.², Гридїна Н.Я.³, Сенчик Ю.Ю.⁴, Сулій Л.М.⁵, Татарчук М.М.¹, Величко О.М.³, Дичко С.М.⁶, Драгунцова Н.Г.³¹ Відділ відновлювальної та функціональної нейрохірургії, відділення відновної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна² Кафедра нейрохірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, Україна³ Відділ експериментальної нейрохірургії та клінічної фармакології, лабораторія експериментальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна⁴ Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, відділення хірургії хребта та спинного мозку, Київ, Україна⁵ Відділення функціональної діагностики, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна⁶ Відділення інтенсивної терапії та анестезіології №1, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, УкраїнаНадійшла до редакції 03.10.15.
Прийнята до публікації 21.12.15.**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.** Відновлення функції спинного мозку (СМ) при спінальній травмі пов'язують з прогресом нейроінженерії та роботичної біоніки. Його результативність зменшується внаслідок виникнення синдрому спастичності та хронічного больового синдрому. Вивчення їх перебігу на тлі нейроінженерних втручань потребує застосування відповідних моделей спінальної травми.**Мета.** Вивчити зміни нервово-м'язового апарату, особливості перебігу синдрому спастичності, хронічного больового синдрому на моделі лівобічного поперечного пересічення половини (ЛПП) СМ щура в нижньогрудному відділі.**Матеріали і методи.** Електронейроміографія (ЕНМГ): пряма стимуляція СМ (амплітуда М-хвилі), реєстрація Н-рефлексу (співвідношення амплітуди Н-хвилі та М-хвилі — Н/М, %); верифікація спастичності за шкалою Ashworth; визначення екстероцептивної чутливості — за методом фон Фрея в модифікації Вейнштейна; функції задніх кінцівок — за шкалою Basso, Beattie, Bresnahan (BBB).**Результати.** Максимальна амплітуда М-хвилі у досліджуваному м'язі задньої іпсилатеральної (щодо зони травми) кінцівки (ЗІК) на 7-му тижні після ЛПП відповідала такій в інтактних тварин з дисоціацією показника функції (ПФ) (2,5 та 21 бал за шкалою BBB); до 23-го тижня — достовірно зменшувалася. Н/М у задніх кінцівках інтактних тварин (n=14) становило у середньому (34,14±3,17)%, у ЗІК (n=10) — (52,44±7,27)% (p<0,05). У молодих тварин (ЛПП у віці 3 тиж; n=8) спастичність протягом 2-16-го тижня — у межах 2,2-2,5 бала за Ashworth з достовірним зменшенням до (1,44±0,15) бала — на 28-му тижні); у зрілих тварин (ЛПП у віці 3-6 міс, n=16) протягом 9-26-го тижня — 2,3-2,6 бала. Екстероцептивна чутливість ЗІК достовірно знижена щонайменше до 6-го тижня після ЛПП, больовий синдром з аутофагією ЗІК виявлений майже у 15% тварин, частіше зрілого віку.**Висновок.** Модель ЛПП дозволяє відтворити синдром спастичності та хронічний больовий синдром, вивчати зміни стану нервово-м'язового апарату при спінальній травмі.**Ключові слова:** лівобічне поперечне пересічення половини спинного мозку щура; синдром спастичності; хронічний больовий синдром; експеримент.

Український нейрохірургічний журнал. — 2016. — №3. — С.9-17.

The model of spinal cord lateral hemisection. Part II. State of the neuromuscular system, syndrome of post-injury spasticity and chronic pain syndromeVitaliy Tsybaliuk¹, Volodymyr Medvedev², Nina Grydina³, Yuriy Senchyk⁴, Ludmyla Suliy⁵, Mykhaylo Tatarchuk¹, Olga Velychko³, Sergiy Dychko⁶, Natalya Draguntsova³¹ Restorative and Functional Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine² Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine³ Laboratory of Experimental Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine⁴ Department of Spinal and Vertebral Surgery, City Clinical Emergency Hospital, Kiev, Ukraine⁵ Functional Diagnostics Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine⁶ 1st Anesthesiology and Intensive Care Unit, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine**Relevance of the topic:** Spinal cord function recovery upon spinal cord injury is associated with the progress of neuroengineering and robot bionics. The effectiveness is advanced by the development of syndrome of spasticity and chronic pain. The study of their passing under the condition of neuroengineering interventions requires the involvement of appropriate models of spinal injury.**Objective:** To examine changes in the neuromuscular system, peculiarities of development of spasticity syndrome and chronic pain syndrome on the model of lower thoracic left-side rat's spinal cord hemisection (LHS).**Materials and methods:** Electroneuromyography (ENMG): direct stimulation of the spinal cord (M- waves amplitude), registration of Hoffmann-reflex (the ratio of H-wave amplitude to M-wave amplitude — N/M, percent); verification of spasticity according to Ashworth scale; exteroceptive sensitivity — the method of von Frey in the modification of *Weinstein*; hindlimb function — *Basso-Beattie-Bresnahan (BBB)* scale.

Received, October 3, 2015.
Accepted, December 21, 2015.

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

Results. The average value of the maximum amplitude of M-wave in the examined ipsilateral hindlimb (IH) muscle on the seventh week after LHS is equal to the indicator of intact animals with the dissociation of values of the function indicator (2.5 versus 21 points under the BBB scale); up to the 23rd week a reliable reduction of the indicator is observed. N/M for hindlimbs of intact animals ($n=14$) is 34,14±3,17 percent, for IH ($n=10$) is 52,44±7,27 percent ($p<0.05$). In young animals (LHS at the age of 3 weeks; $n=8$) spasticity during 2–16 weeks is within 2,2–2,5 points according to Ashworth (with a reliable decrease to 1,44±0,15 points at 28th week), in mature animals (LHS at the age of 3–6 months; $n=16$) spasticity during 9–26 weeks is 2,3–2,6 points. Exteroceptive IH sensitivity is reliably reduced at least to the 6th week after LHS, pain syndrome with IH autophagy have ~15 percent of animals, more frequently, mature ones.

Conclusion. LHS model allows to reproduce the spasticity syndrome and chronic pain syndrome, to study the dynamics of the neuromuscular system.

Key words: left-side rat's spinal cord hemisection; spasticity syndrome; chronic pain syndrome.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(3):9-17.

Модель поперечного пересечения половины спинного мозга. Часть II. Состояние нервно-мышечного аппарата, синдром посттравматической спастичности и хронический болевой синдром

Цымбалюк В.И.¹, Медведев В.В.², Гридина Н.Я.³, Сенчик Ю.Ю.⁴, Сулий Л.Н.⁵, Татарчук М.М.¹, Величко О.Н.³, Дичко С.Н.⁶, Драгунцова Н.Г.³

¹ Отдел восстановительной и функциональной нейрохирургии, отделение восстановительной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Кафедра нейрохирургии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, Украина

³ Отдел экспериментальной нейрохирургии и клинической фармакологии, лаборатория экспериментальной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁴ Отделение хирургии позвоночника и спинного мозга, Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Киев, Украина

⁵ Отделение функциональной диагностики, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁶ Отделение интенсивной терапии и анестезиологии №1, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 03.10.15.
Принята к публикации 21.12.15.

Адрес для переписки:
Медведев Владимир Викторович,
Кафедра нейрохирургии,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

Актуальность. Восстановление функции спинного мозга (СМ) при спинальной травме связывают с прогрессом нейроинженерии и роботической бионики. Его результативность уменьшается вследствие возникновения спастичности и хронического болевого синдрома. Изучение их течения на фоне нейроинженерных вмешательств требует применения соответствующих моделей спинальной травмы.

Цель. Изучить изменения нервно-мышечного аппарата, особенности течения синдрома спастичности, хронического болевого синдрома на модели левостороннего поперечного пересечения половины (ЛПП) СМ крысы в нижнегрудном отделе.

Материалы и методы. Электронеуромиография (ЭНМГ): прямая стимуляция СМ (амплитуда М-волны), регистрация Н-рефлекса (соотношение амплитуды Н-волны и М-волны — Н/М, %); верификация спастичности по шкале Ashworth; изучение экстероцептивной чувствительности — методом фон Фрея в модификации Вейнштейна; функции задних конечностей — по шкале BBB.

Результаты. Максимальная амплитуда М-волны в исследуемой мышце задней ипсилатеральной (относительно зоны травмы) конечности (ЗИК) на 7-й неделе после ЛПП соответствовала таковой у интактных животных при диссоциации показателя функции (2,5 и 21 балл по шкале BBB); до 23-й недели — достоверно уменьшалась. Соотношение Н/М в задних конечностях интактных животных ($n=14$) составляло в среднем (34,14±3,17)%, в ЗИК ($n=10$) — (52,44±7,27)% ($p<0,05$). У молодых животных (ЛПП в возрасте 3 нед, $n=8$) спастичность на протяжении 2–16 нед — в пределах 2,2–2,5 балла по Ashworth с достоверным снижением до (1,44±0,15) балла — на 28-й неделе; у зрелых животных (ЛПП в возрасте 3–6 мес, $n=16$) в течение 9–26 нед — на уровне 2,3–2,6 балла. Экстероцептивная чувствительность ЗИК достоверно снижена на протяжении не менее 6 нед после ЛПП, болевой синдром с аутофагией ЗИК отмечен почти у 15% животных, чаще зрелого возраста.

Вывод. Модель ЛПП позволяет воспроизводить синдром спастичности и хронический болевой синдром, изучать изменения нервно-мышечного аппарата при спинальной травме.

Ключевые слова: левостороннее поперечное пересечение половины спинного мозга крысы; синдром спастичности; хронический болевой синдром; эксперимент.

Украинский нейрохирургический журнал. — 2016. — №3. — С.9-17.

Вступ. Незважаючи на відносно низьку частоту спінальної травми, наявність у постраждалих тяжкої інвалідизації за тривалого періоду подальшого життя зумовлює кумулятивний ефект, збільшується кількість спінальних хворих, які потребують спеціального догляду. Відновлення функції СМ можливе за умов застосування засобів тканинної нейроінженерії та протезування рухового апарату (*використання так званих «екзоскелетів»*) [1]. Такий підхід у теперішній час розвивається найбільш результативно, проте, його впровадження у практику гальмується трьома чинниками. *По-перше*, використання технології «екзоскелетування» можливе лише за наявності мінімальної усвідомленої рухової активності паретичних кінцівок, тобто, збереження певної кількості низхідних волокон СМ. *По-друге*, тривале використання «екзоскелета» можливе лише за умов адекватної функції сечової системи, товстого кишечника, тобто, за наявності мінімальної низхідної іннервації попереково-крижових центрів вегетативної нервової системи. *По-третє*, зовнішнє протезування рухового апарату **неможливе** за наявності синдрому спастичності (*причини очевидні*) — патологічного стану, що виникає при різноманітних ураженнях центральної нервової системи за повного або часткового виключення супраспінальної іннервації мотонейронів. Синдром спастичності виявляють у 45–78% хворих у різний період після спінальної травми [2–4], в тому числі у 61% — у дітей віком до 5 років [5]. Частота утворення контрактури в основних суглобах паретичних кінцівок протягом 1-го року після травми становить 11–43% [6]. Отже, вивчення механізмів, особливостей перебігу синдрому післятравматичної спастичності на тлі використання біогенних (*нейроінженерних*) методів відновного лікування травми СМ є актуальним завданням сучасної експериментальної нейрохірургії. У попередній публікації [1] ми виклали дані щодо клініко-експериментальних, патоморфологічних та функціональних особливостей перебігу травми СМ щура, одержані з використанням власної модифікації моделі лівобічного пересічення половини (ЛПП) СМ у порівнянні з даними інших дослідників.

Метою роботи було з застосуванням запропонованої моделі ЛПП вивчити динаміку стану нервово-м'язового апарату, відтворення синдрому післятравматичної спастичності та хронічного больового синдрому.

Завдання дослідження: вивчити електрофізіологічні особливості перебігу травми СМ щура за допомогою апробованої моделі ЛПП, стан екстероцептивного апарату нижче рівня травми, виявити кількісні показники хронічного больового синдрому, оцінити динаміку і вікові особливості формування синдрому післятравматичної спастичності.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні тварини та експериментальні групи. Синдром спастичності та екстероцептивну чутливість досліджували у **зрілих** (3–6 міс на момент травми, n=16, віварій Інституту нейрохірургії, 1-ша група) та **молодих** (1 міс на момент травми, n=8, віварій Інституту нейрохірургії та Інституту фізіології, 2-га група) тварин. Для електронейро-

міографічного дослідження функціонального стану нервово-м'язового апарату нижче рівня ураження СМ сформовано окрему групу тварин зрілого віку, яким виконували ЛПП (n=27), і групу інтактних тварин (n=11). Н-рефлекс досліджували в окремій групі молодих тварин (ЛПП у віці 1 міс, виведення з експерименту через 8 тиж після травми, n=10) у порівнянні з інтактними тваринами аналогічного на момент виведення віку (3 міс, n=7) з виводку віваріїв зазначених установ.

Моделювання травми СМ та оцінка функціональної активності задніх кінцівок. Протокол виконання ЛПП, особливості терапевтичного супроводу та догляду за тваринами, а також дослідження ПФ задніх кінцівок за шкалою *Basso-Beattie-Bresnahan (BBB)* детально описані нами у попередній публікації [1].

Верифікація синдрому спастичності та стану системи екстероцепції. Ступінь спастичності оцінювали за шкалою Ashworth [7] (**табл. 1**). Екстероцептивну чутливість оцінювали в тесті М. фон Фрея в модифікації Вейнштейна. Тварину вміщували у робочу камеру з сітчастою підлогою, через яку стимулювали підошву задньої кінцівки каліброваними філаментами різної жорсткості. Стимуляцію вважали оптимальною, коли філамент згинався під дією сили. Вимірювали кількість відсмикування кінцівки з 10 епізодів дії філаменту певної жорсткості (показник PWF — raw withdraw frequency, частота відсмикування лапи). Оскільки досліджувані кінцівки після моделювання травми СМ були паретичними, відсмикуванням вважали будь-який прояв їх рухової активності у відповідь на дотик філаментом. Цей тест не можна вважати специфічним для визначення вираженості больового синдрому, проте, збільшення PWF у відповідь на стимуляцію філаментом певної жорсткості у порівнянні з таким в інтактних тварин у більшості джерел літератури розцінюють як ознаку алодинії — викривленого сприйняття зовнішніх тактильних подразників, за якого їх дію організм розцінює як ноцигенну.

ЕНМГ дослідження. З метою вивчення функціонального стану нервово-м'язового апарату задньої іпси- та контралатеральної кінцівки (відповідно

Таблиця 1. Шкала Ashworth для оцінки рівня спастичності паретичної кінцівки [7].

Кількість балів	Клінічний еквівалент
0	Немає підвищення тону м'язів
1	Легке підвищення тону м'язів кінцівки під час пасивних рухів, пасивні рухи у повному обсязі, мінімальне напруження в кінці пасивного руху кінцівкою
2	Відчутне підвищення тону м'язів протягом усього обсягу пасивного руху, пасивні рухи можливі у повному обсязі
3	Значне підвищення тону м'язів, пасивні рухи утруднені та обмежені
4	Неможливість здійснення пасивних рухів у суглобі (суглобах), стан вираженої ригідності, згинальна чи розгинальна контрактура

ЗІК і ЗКК) тварин виводили з експерименту через різні строки після моделювання ЛПП: 1 тиж (n=5), 2 тиж (n=6), 4 тиж (n=5), 7 тиж (n=4), 23 тиж (n=7). Дослідження проводили під загальним знеболенням [1]. Тварину фіксували на операційному столику черевцем вниз, видаляли шерсть в ділянці післяопераційного рубця та навколо нього, а також на зовнішній поверхні стегна обох задніх кінцівок. Розсікали шкіру на рівні T_{1-VIII} , скелетували кісткові структури задньої поверхні хребта, здійснювали ламінектомію на рівні $T_{III}-T_{V}$. Мобілізували СМ вздовж двох сегментів і під його вентральну поверхню перпендикулярно ростокаудальній осі підводили 2 паралельні гачкоподібні кінці стимулюючого сталевого біполярного електрода.

Після розсічення шкіри на зовнішній поверхні стегна обох задніх кінцівок у товщу рухової точки бічного широкого м'яза стегна ЗІК та ЗКК встановлювали активний реєструючий голковий сталевий електрод. Пасивний електрод встановлювали на відстані 1-1,5 см від активного.

Як електрод заземлення використовували чашкоподібний електрод, який фіксували підшкірно на задній поверхні нижньошийного відділу хребта у попередньо сформованій з верхнього кута операційної рани кишені. Увігнуту поверхню прилягання електрода заповнювали контактним гелем.

Стимуляцію, реєстрацію та комп'ютерну обробку первинних результатів проводили за допомогою електронейроміографа з системою комп'ютерного аналізу потенціалів «Нейрон-МВП-4» (ТОВ «НЕЙРОСОФТ», Росія). Силу стимуляційних імпульсів у деяких тварин змінювали, виходячи з отримуваних даних. Під час дослідження в однієї тварини положення реєструючих електродів змінювали 3-4 рази, для подальшого статистичного аналізу відбирали найвищі показники. У деяких ситуаціях, за наявності стабільно низьких показників електричної відповіді м'яза, повторно встановлювали стимулюючий електрод.

Впродовж одного операційного дня проводили дослідження у 4-8 тварин. Перед дослідженням усі електроди відмивали від забруднення коагульованою кров'ю. По закінченні дослідження тварин, що перебували у стані наркотичного сну, виводили з експерименту.

Реєстрували такі показники електричної провідності та збудливості нервово-м'язового апарату: максимальна амплітуда (МА) М-відповіді, латентний період реєстрації та швидкість проведення збудження (ШПЗ). Амплітуда М-відповіді м'яза відображає високу індивідуальну варіативність, зумовлену якістю реєструючого електрода, його положенням відносно активно функціонуючих рухових одиниць (РО), конституційними властивостями м'яза [8, 9]. З огляду на наведені особливості відбору значень ЕНМГ, показник М-відповіді визначали як її МА.

Н-рефлекс (*Hoffmann reflex*) досліджували під загальним знеболенням [1]. Під час проведення дослідження тварину укладали у стандартному фізіологічному положенні, черевцем донизу, шкіру у ділянці середньої третини бічної поверхні лівого стегна голіли, обробляли розчином антисептика, розсікали вздовж лінії найбільш поверхневого розташування зовнішньої поверхні стегнової кістки. Візуалізували

зону прикріплення обох сухожиль двоголового м'яза стегна до стегнової кістки, у цій зоні здійснювали лінійний розріз вздовж кістки, м'яз відводили каудально. У кишені, утвореній краєм мобілізованого м'яза та іншими м'язами задньої групи, виявляли сідничий нерв (п. ischiaticus) від місця виходу з порожнини малого таза до місця розгалуження на основні гілки. Вздовж хвоста фіксували металізовану стрічку (електрод заземлення), змочену ізотонічним розчином натрію хлориду, шириною 20 мм, довжиною 100 мм.

Стимуляцію проксимальної частини сідничого нерва проводили на відстані 5 мм від місця його виходу з порожнини малого таза з використанням біполярного платиного гачкоподібного стимулюючого електрода з кінцями діаметром 0,22 мм, фіксованими в тефлоновій канюлі на відстані 2,5 мм одна від одної, уникаючи контакту з навколишніми тканинами. Стимулюючий струм, що генерується цифровим електронейроміографом «Нейро-МВП-Мікро» (ТОВ «НЕЙРОСОФТ», Росія), подавали в імпульсному режимі (тривалість імпульсу 5 мс) з частотою 0,2 Гц (1 імпульс на 5 с), з автоматичним скачкоподібним збільшенням амплітуди кожного подальшого імпульсу на 1 мА, починаючи з 1 мА і до моменту зникнення або суттєвого зменшення величини Н-хвилі.

Реєстрацію збудження здійснювали за допомогою електронейроміографа з використанням концентричного голкового електрода довжиною 25 мм, діаметром 0,3 мм, площею відведення 0,015 мм² у руховій точці литкового м'яза (m. soleus). Відстань між стимулюючим та реєструючим електродами становила близько 20 мм.

Після дослідження тварину виводили з експерименту. Величину зареєстрованої амплітуди Н- та М-хвилі відзначали аналоговими методами, обчислювали співвідношення Н- і М-хвилі у відсотках.

Статистичну обробку цифрових даних моніторингу функції ЗІК здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica 6.0 та 10.0 на персональному комп'ютері. Для оцінки результатів моніторингу синдрому спастичності і ПФ ЗІК, виражених у балах, використовували непараметричний U-тест Мана-Уїтні. Результати оцінки достовірності представляли у вигляді значень показника р з звичним їх трактуванням. Достовірність різниці ПФ ЗІК та ступеня спастичності у кожній окремій групі у різні строки спостереження оцінювали за Уїлкоксоном, оцінку зв'язку і спрямованості змін — на основі рангового коефіцієнту Спірмена. Під час аналізу результатів ЕНМГ у кожній виборці проводили перевірку на нормальність розподілу змінної за допомогою тесту Шапіро-Уїлка, достовірність різниці між середніми показниками вибірок встановлювали за допомогою t-тесту.

Результати та їх обговорення

Стан денервованого м'язового апарату при ЛПП. МА М-відповіді досліджуваного м'яза ЗІК¹ в інтактних тварин становила (32900±1966) мкВ (ПФ ЗІК — 21 бал за шкалою ВВВ), на кінець 1-го тижня після ЛПП — (3624,00±1254) мкВ (**рис. 1**). У подальшому відзначали збільшення показника до (4304±784,5) мкВ (4-й тиждень) та (31450±2718) мкВ (7-й тиждень; ПФ ЗІК у середньому 2,5 бала за шкалою ВВВ; різниця показників у порівнянні з такими в інтактних тварин не достовірна). Отже, незважаючи на низькі ПФ ЗІК,

¹ Тут і надалі розглядаються виключно середні по вибірках цифрові значення цього показника.

МА М-відповіді на 7-му тижні після ЛПП наближалася до такої в інтактних тварин. До 23-го тижня МА достовірно зменшувалася — до (20600 ± 2633) мкВ у порівнянні з такою в інтактних тварин ($p=0,002$). Аналогічна динаміка відзначена і щодо МА М-відповіді досліджуваного м'яза ЗКК: на кінець 1-го тижня вона становила (10856 ± 1216) мкВ, на кінець 7-го тижня — (33700 ± 1526) мкВ (аналогічна нормальній за наявності функціональної дисоціації у 10 балів за шкалою ВВВ), на 23-му тижні — (22828 ± 2166) мкВ (достовірно менша нормальній).

Динаміка ШПЗ аналогічна такій МА М-відповіді (рис. 2). У зрілих тварин в ЗІК відзначали поступове збільшення ШПЗ до пікового значення на 7-му тижні — з $(34,0 \pm 11,04)$ до $(65,75 \pm 1,89)$ м/с, в подальшому — недостовірне зменшення до $(58,14 \pm 5,71)$ м/с через 23 тиж спостереження.

За даними хронічного експерименту, регенеративний процес після моделювання спінальної травми супроводжувався зменшенням тривалості електрофізіологічного кореляту крокового циклу, збільшенням інтегральної амплітуди електричної активності м'яза денервованої кінцівки [10]. МА М-відповіді м'яза є інтегральним показником, що відображає особливості функціонального стану всіх елементів

досліджуваного сегмента рухової системи, залежить від величини й активності окремих РО. РО — це функціональна одиниця, що включає α -мотонейрон, його аксон та сукупність м'язових волокон, які він іннервує.

Фазність змін тривалості та величини амплітуди М-відповіді окремих РО при багаторазовій голчастій реєстрації з одного і того самого м'яза під час процесу денервації–реіннервації процесу детально описана, має морфологічне підґрунтя [11, 12]. За умови денервації м'яза певна частина його волокон позбавлена стимулюючого впливу, що зумовлює їх поступову дегенерацію. Проте, внаслідок значного, часто міжсегментарного перекриття полів іннервації мотонейронів, автономізації їх активності (синдром спастичності) або низхідної реіннервації після спінальної травми, абсолютна денервація окремого м'яза є сумнівною. РО, які тією чи іншою мірою зберігають достатню функціональну активність, перетворюються на об'єкти компенсаторного навантаження з фокусуванням навколо відповідних мотонейронів усіх можливих супраспінальних впливів. Під час такого процесу м'яз зазнає іннерваційних впливів популяції мотонейронів — меншої, ніж у нормі, що означає збільшення синхронності передачі та генерування збудження. Крім того, спостерігають формування ефаптичних контактів між окремими м'язовими волокнами, що компенсаторно збільшує поширення збудження [11]. Синхронізацію збудження окремих м'язових волокон на момент завершення процесу реіннервації, на нашу думку, слід розглядати як фактор, що позитивно впливає на сумарну напруженість електричного поля у товщі м'яза, і є причиною суттєвого, не пов'язаного з низькою функціональною віддачею збільшення МА М-відповіді. Тривала надмірна активність функціонуючих після спінальної травми РО стає основним чинником дегенерації їх елементів і, як наслідок, зниження МА М-відповіді у віддалені строки експерименту.

Збільшення ШПЗ через 7 тиж після ЛПП, ймовірно, відображає процес формування оптимальних (найкоротших) ланцюгів альтернативної низхідної передачі впливів на мотонейрони через довговідросткові пропріоспінальні інтернейрони [13].

Вивчення синдрому спастичності на моделі ЛПП. Найбільш часто цитоване визначення спастичності сформульоване у 1980 р. J.W. Lance [14]: розлад руху, для якого характерне підвищення рефлексів розтягу (міотатичних рефлексів), що зумовлене надмірною збудливістю нейронального апарату і є компонентом синдрому центрального парезу. Класичний інструмент оцінки спастичності — шкала Ashworth — основана на суб'єктивному критерію: вираженості опору м'язів під час здійснення пасивних рухів у відповідному суглобі

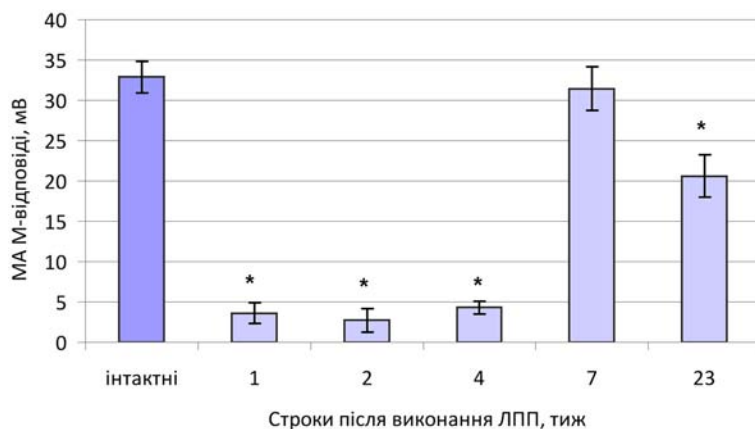


Рис. 1. МА М-відповіді у різні строки після виконання ЛПП у групі зрілих тварин. * — різниця у порівнянні з показником в групі інтактних тварин статистично значуща.

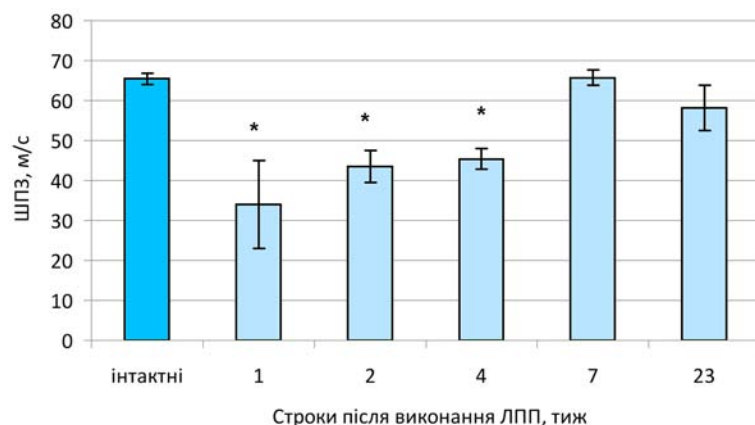


Рис. 2. ШПЗ у різні строки після виконання ЛПП у групі зрілих тварин. * — різниця у порівнянні з показником в інтактних тварин статистично значуща.

[15–17]. Встановлений високий ступінь кореляції даних, отриманих за шкалою *Ashworth*, та величиною співвідношення Н/М [18]. Попри певне захоплення ЕНМГ як єдиним об'єктивним засобом верифікації спастичності, слід пам'ятати, що величина індивідуальних та часових варіацій показника Н/М становить, відповідно, 21,3 і 12,8% [19].

Динаміка ПФ ЗІК після ЛПП у підгрупах зрілих і молодих тварин (рис. 3) відображає тенденції, описані для груп в цілому, проте, демонструє варіабельність показника. Так, переважання ПФ ЗІК молодих тварин через 11 тиж відсутнє, проте, максимальний через 15 та 24 тиж. Через 26 тиж тенденція до збільшення відзначена в обох підгрупах, проте, показники відновлення менші, ніж в групах в цілому. Достовірну різницю ПФ ЗІК з переважанням у зрілих тварин виявляли в строки 4–7 тиж, показника спастичності — через 1–3 тиж на користь молодих тварин. У строки від 2 до 16 тиж вираженість спастичності становила 2,2–2,5 бала за шкалою *Ashworth*. У зрілих тварин у строки від 9 до 26 тиж — 2,3–2,6 бала. Проте, у молодих тварин, починаючи з 16-го тижня, спостерігали достовірне (за Вілкоксоном) зменшення показника спастичності з $(2,38 \pm 0,18)$ до $(1,44 \pm 0,15)$ бала (на 28-й тиждень). При цьому між початком цього періоду та початком достовірного збільшення ПФ ЗІК пройшло 8 тиж.

У 2 зрілих тварин на тлі низьких ПФ ЗІК (0–4 бала за шкалою *BVV* впродовж 26 тиж спостереження) проявів спастичності не було, що можна пояснити вторинним ураженням усієї популяції мотонейронів поперекового потовщення СМ. За умови виключення цих тварин, починаючи з 5-го тижня, виявляли перевагу показника спастичності на користь зрілих тварин, який з 19-го тижня був достовірним (рис. 4).

При дослідженні співвідношення Н/М, проведеному у молодих тварин, у порівнянні з інтактними тваринами того самого віку виявлені відмінності: в задніх кінцівках інтактних тварин ($n=14$) показник становив $(34,14 \pm 3,17)\%$, в ЗІК ($n=10$) — $(52,44 \pm 7,27)\%$, ЗКК ($n=10$) — $(39,73 \pm 4,59)\%$ (рис. 5). Достовірною виявилася різниця між показником Н/М в ЗІК та задніх кінцівок інтактних тварин. Недостовірне збільшення Н/М в ЗКК свідчило про поширення патологічного процесу на протилежну частину СМ.

Дослідження хронічного больового синдрому на моделі ЛПП. Нейропатичний больовий синдром при травмі СМ виникає у

60–80% пацієнтів щонайменше протягом 1-го року після травми [20, 21]. Аналіз даних літератури за період з 1947 до 1995 р. (когорта пацієнтів 3107) свідчить, що хронічний больовий синдром виявлений у 64% спінальних хворих ($n=2132$), в тому числі легкий та середньої тяжкості — у 62%, тяжкий — у 38% [20, з посиланням на J.J. Bonica, 1991 та R.P. Yeziarski, 1996]. Перенесена у віці до 18 років спінальна травма корелює з виникненням у подальшому депресивних (у 21% пацієнтів) та тривожних (у 29%) розладів, а також зі зловживанням алкоголю чи наркотичною залежністю (у 26%) [22]. Хронічний больовий синдром є одним з предикторів депресивних розладів [23], причому тяжкість больового синдрому корелює з ймовірністю виникнення депресії. Отже, можна стверджувати, що тяжкий хронічний больовий синдром виникає майже у 30% потерпілих після спінальної травми.

Дослідження, проведені нами у межах класичної інтерпретації тесту фон Фрея, свідчили про змен-

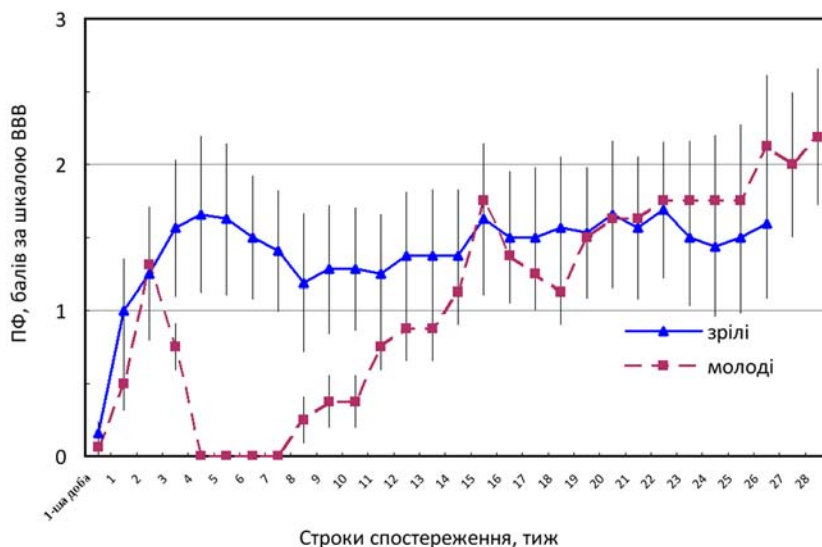


Рис. 3. Динаміка ПФ ЗІК у групі зрілих та молодих тварин після виконання ЛПП протягом періоду спостереження.

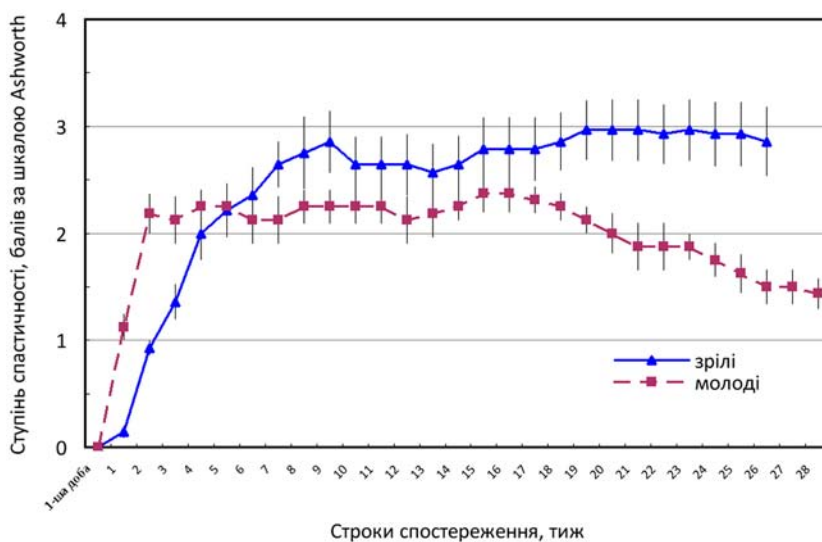


Рис. 4. Динаміка ступеня спастичності у тварин різного віку після виконання ЛПП.

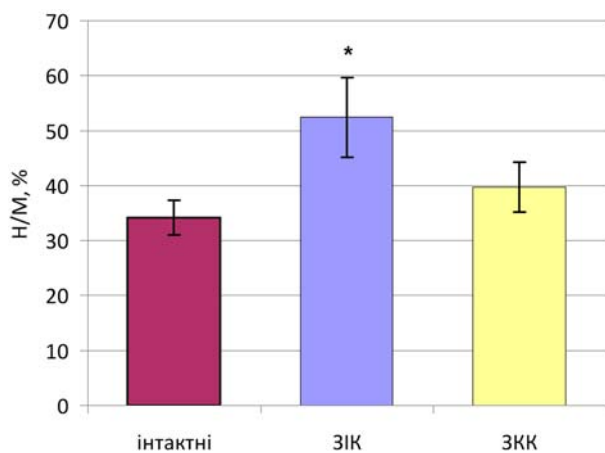


Рис. 5. Співвідношення Н/М у м'язах ЗІК і ЗКК молодих тварин через 5,5 тиж після виконання ЛПП у порівнянні з таким в інтактних тварин. * — різниця з показником в інтактних тварин достовірна.

шення екстероцепції на тлі відсутності механічної алодинії. Так, у відповідь на стимуляцію пружним філаментом з силою, еквівалентною 2 г (19,6 мН), частота відсмикувати зменшувалася удвічі, з силою, еквівалентною 6 г (58,9 мН) — утричі, 10 г (98,1 мН) — у 4 рази. Достовірні зміни досліджуваного показника у ЗІК у порівнянні з такими у ЗКК виявляли щонайменше до 6-го тижня.

Позитивно в тесті фон Фрея вважали відповідь, за якої тварина не лише відсмикувала лапу від подразника, а й виявляла супраспинальну рухову відповідь у вигляді повороту голови, кусання філаменту [24, 25]. Механічну алодинію на боці однобічного половинного пересічення (ОПП) за таким протоколом (сила подразнювального впливу 4,79, 9,96 та 204,1 мН) виявляли лише у 40 % зрілих щурів породи Long-Evans, у 60% — породи Wistar, у 75% — породи Sprague-Dawley, що менше, ніж при моделюванні забиття СМ [24]. Важливо, що при моделюванні ОПП на нижньогрудному рівні механічну та термальну алодинію виявляли як у задніх, так і передніх кінцівках, практично незалежно від боку ураження [26].

Термальну алодинію (зменшення латентного періоду відсмикування лапи від джерела тепла чи супраспинальну реакцію на термальний подразник) виявляли незалежно від породи майже у 100% тварин після виконання ОПП [24, 26]. За даними інших дослідників [27], у тварин породи Long-Evans через 20 тиж після ОПП (на рівні $T_{VII}-T_{VIII}$) відзначали зменшення чутливості на температурні подразники (40–47°C) у підшовових ділянках шкіри усіх лап. Автори стверджують, що зменшення температурної чутливості нижче місця однобічного ураження спинномозково-таламічного шляху у людини, мавпи та щура чітко доведене. Це унеможливує пряме використання даних, отриманих під час вивчення простих рухових відповідей (флексія/відсмикування) на зовнішні подразники, для верифікації хронічного больового синдрому. Ключовим моментом є суттєва різниця між станом розгальмування сегментарного (чи полісегментарного) спинномозкового апарату після травми СМ і дефіцитом проведення збудження по висхідних системах екстероцепції, ушкоджених

при спінальній травмі. Іншими словами, підвищення активності сегментарних екстероцептивних рефлексів не завжди означає підвищення екстероцепції як функції нервової системи загалом. У багатьох потерпілих після спінальної травми ця парадоксальність проявлялася появою хронічного болю у кінцівках на тлі зниження чи відсутності чутливості у цих самих ділянках тіла до гострих больових подразників. Хронічний біль у людини визначають швидше не тестуванням екстероцептивного апарату, а реєстрацією суб'єктивного стану.

З огляду на це, отримані нами дані свідчать, що використаний класичний протокол тесту фон Фрея неадекватний для верифікації больового синдрому при ЛПП: по-перше, у щурів на моделі ОПП механічну алодинію виявляли не в усіх тварин [24]; по-друге, виявлення механічної алодинії на основі частоти відсмикування кінцівки, коли її рухливість значно обмежена, утруднена (через 3–13 тиж ПФ ЗІК у досліджуваних тварин менше 1 бала за шкалою ВВВ). Отже, при ЛПП уточнення критерію позитивної відповіді тесту фон Фрея конче необхідне [24, 25].

Є інший, на нашу думку, досить адекватний показник тяжкого больового синдрому в експериментальних умовах: аутофагія денервованої кінцівки. Частота цього феномену в ЗКК при ОПП у щурів становила 10% [26], 22–42% [27, з посиланням на інших авторів], 40% [28], у мавп — 69% [26, з посиланням на інших авторів]. Дивним є заявлений авторами варіант латералізації цього явища: аутофагію виявляли переважно в ЗКК і лише у поодиноких тварин — у ЗІК [26]. Автори вважають цей феномен ознакою дизестезії. Проте, за умови однакової частоти дизестезії у ЗІК і ЗКК [26], ця латералізація потребує адекватного пояснення. Слід припустити, що аутофагія може бути наслідком не лише регіонарного больового синдрому, а й глибокої гіпестезії та дистрофії денервованої кінцівки, викривлення харчової поведінки тварини при виразкуванні шкіри. Проте, це може бути реалістичним лише в ЗІК.

За нашими даними, аутофагію ЗІК виявляли у віддаленому періоді спінальної травми, починаючи з 3-го місяця після ЛПП майже у 15% оперованих тварин, частіше — зрілого віку. У більшості випадків аутофагії передував тривалий (через 4–5 тиж після ЛПП) період глибоких дистрофічних змін, під час якого кінцівка набрякла, шкіра синюшна, інколи з виразкуванням, аутоампутацією фаланг. Функціональний стан у таких тварин характеризувався глибоким парезом (менше 2–3 балів за шкалою ВВВ), вираженою спастичністю, контрактурою колінного та гомілковостопного суглобів (4 бали за шкалою Ashworth).

Протягом 10 років використання моделі ЛПП ми не спостерігали аутофагії ЗКК. Це дозволяє припустити, що тяжкий хронічний больовий синдром при ЛПП виникає не менш ніж у 15% спостережень, є регіонарним з епіцентром в ділянці ЗІК.

Отже, практично в усіх тварин після ОПП виявляли сегментарну та полісегментарну дизрефлексію у вигляді підвищення простих рефлексорних рухових відповідей на ноцицептивні та звичайні екстероцептивні подразники. Проте, таку дизрефлексію не слід ототожнювати з хронічним больовим синдромом, найбільш надійним корелятом якого при спінальній

ній травми є, як і у людини, аутологічна активність тварин, спрямована на ідентифікацію та усунення вогнища регіонарного болю. Ймовірно, за **легкого** та **середньої тяжкості** больового синдрому це проявляється зміною поведінки тварин, підвищеною увагою до вогнища болю, проте, апарат об'єктивної ідентифікації такої девіації поведінки не розроблений. **Тяжкий больовий синдром**, на нашу думку, можна ідентифікувати за наявності аутофагічної поведінки чи доконаної аутофагії з передвісниками у вигляді дистрофічних змін кінцівки, що виникають вже з 2-го місяця після ЛПП.

Висновки.

З огляду на технічну простоту, відтворюваність, адекватність вимогам тканинної інженерії, оптимізований нами варіант моделі ОПП забезпечує максимальне наближення посттравматичного дефіциту функції ЗІК до ознак, характерних для повного пересічення СМ на аналогічному рівні, дозволяє моделювати притаманні спінальній травмі ускладнення у вигляді синдрому спастичності та хронічного нейропатичного болю.

Основними недоліками моделі є відсутність прямої відповідності реальним клінічним умовам (синдром Броун-Секара рідко виявляють при спінальній травмі), а також неможливість виключення всіх шляхів передачі супраспінальних впливів на популяцію мотонейронів ЗІК, отже, відновлення функції ЗІК є наслідком не лише росту аксонів крізь зону ЛПП [23], що утруднює верифікацію механізмів позитивного впливу на перебіг спінальної травми того чи іншого нейроінженерного засобу.

Дослідницький апарат сучасної медичної науки включає два інструменти: а) інтегральне, або цілісне, моделювання — максимально точне відтворення патологічного процесу на модельних організмах; б) преферентне, або виокремлююче, моделювання — максимальне відтворення виокремлених, найбільш важливих патофізіологічних складових патологічного процесу, для їх ефективного вивчення та нівелювання. Перший варіант важливий для вивчення ефективності нових засобів лікування захворювань на преклінічному етапі, другий — важливий з патофізіологічної точки зору: одночасне відтворення всіх елементів патогенезу захворювання у межах однієї моделі унеможливорює задовільне їх дослідження, оцінку їх патофізіологічної ролі. На нашу думку, якість експериментальної моделі — це відносний показник, що визначається рівнем та повнотою поєднання зазначених методичних підходів.

Список літератури

1. 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. Гридіна, Ю.Ю. Сенчик, О.В. Величко, В.В. Васлович // Укр. нейрохірург. журн. — 2016. — №2. — С.18-27.
2. Maynard F.M. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury / F.M. Maynard, R.S. Karunas, W.P. Waring // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1990. — V.71, N8. — P.566-569.
3. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured / S. Malhotra, A.D. Pandyan, C.R. Day, P.W. Jones, H. Hermens // Clin. Rehabil. — 2009. — V.23, N7. — P.651-658.
4. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury / M. Hwang, K. Zebracki, K.M. Chlan, L.C. Vogel // J. Spinal Cord Med. — 2014. — V.37, N2. — P.171-178.
5. Schottler J. Spinal cord injuries in young children: a review of children injured at 5 years of age and younger/ J. Schottler, L.C. Vogel, P. Sturm // Dev. Med. Child. Neurol. — 2012. — V.54, N12. — P.1138-1143.
6. Incidence and predictors of contracture after spinal cord injury — a prospective cohort study / J. Diong, L.A. Harvey, L.K. Kwah, J. Eyles, M.J. Ling, M. Ben, R.D. Herbert // Spinal Cord. — 2012. — V.50, N8. — P.579-584.
7. Цимбалюк В.І. Шкали в нейрохірургії: навч. посібник / В.І. Цимбалюк, Т.І. Петрів. — К.: Задруга, 2015. — 236 с.
8. Бадалян Л.О. Клиническая электронейромиография: руководство для врачей / Л.О. Бадалян, И.А. Скворцов. — М.: Медицина, 1986. — 368 с.
9. Whelan P.J. Electromyogram recordings from freely moving animals / P.J. Whelan // Methods. — 2003. — V.30, N2. — P.127-141.
10. Electromyographic activity associated with spontaneous functional recovery after spinal cord injury in rats / S. Kaegi, M.E. Schwab, V. Dietz, K. Fouad // Eur. J. Neurosci. — 2001. — V.16, N2. — P.249-258.
11. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний / Б.М. Гехт, Л.Ф. Касаткина, М.И. Самойлов, А.Г. Санадзе. — Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997. — 370 с.
12. Минасов Б.Ш. Морфологический аспект адаптации скелетных мышц при травме позвоночника и спинного мозга: Материалы VI Конгр. междунар. ассоц. морфологов / Б.Ш. Минасов, А.Р. Батыршин, Г.Ф. Батыршина // Морфология. — 2002. — Т.121, №2-3. — С.104
13. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats / F.M. Bareyre, M. Kerschensteiner, O. Raineteau, T.C. Mettenleiter, O. Weinmann, M.E. Schwab // Nat. Neurosci. — 2004. — V.7, N3. — P.269-277.
14. Nielsen J.B. The spinal pathophysiology of spasticity — from a basic science point of view / J.B. Nielsen, C. Crone, H. Hultborn // Acta Physiol. (Oxf.). — 2007. — V.189, N2. — P.171-180.
15. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature / T. Platz, C. Eickhof, G. Nuyens, P. Vudans // Disabil. Rehabil. — 2005. — V.27, N1-2. — P.7-18.
16. The inter rater reliability of the original and of the modified Ashworth scale for the assessment of spasticity in patients with spinal cord injury / B.M. Haas, E. Bergstrom, A. Jamous, A. Bennie // Spinal Cord. — 1996. — V.34, N9. — P.560-564.
17. Blackburn M. Reliability of measurements obtained with the modified Ashworth scale in the lower extremities of people with stroke / M. Blackburn, P. van Vliet, S.P. Mockett // Phys. Ther. — 2002. — V.82, N1. — P.25-34.
18. Decreased dynorphin A (1-17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury / H.W. Dong, L.H. Wang, M. Zhang, J.S. Han // Brain Res. Bull. — 2005. — V.67, N3. — P.189-195.
19. Consistent repeated M- and H-wave recording in the hind limb of rats / K.D. Cliffer, J.R. Tonra, S.R. Carson, H.E. Radley, C. Cavnor, R.M. Lindsay, S.C. Bodine, P.S. DiStefano // Muscle Nerve. — 1998. — V.21, N11. — P.1405-1413.
20. Christensen M.D. Chronic central pain after spinal cord injury / M.D. Christensen, C. Hulsebosch // J. Neurotrauma. — 1997. — V.14, N8. — P.517-537.
21. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study / N.B. Finnerup, C. Norrbrink, K. Trok, F. Piehl, I.L. Johannesen, J.C. Sørensen, T.S. Jensen, L. Werhagen // J. Pain. — 2014. — V.15, N1. — P.40-48.
22. Mental health and risk of secondary medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury / A.M. January, K. Zebracki, K.M. Chlan, L.C. Vogel // Top Spinal Cord Inj. Rehabil. — 2014. — V.20, N1. — P.1-12.
23. Цымбалюк В.И. Спинной мозг. Элегия надежды: монография / В.И. Цымбалюк, В.В. Медведєв. — Винница: Нова Книга, 2010. — 944 с.
24. Strain and model differences in behavioral outcomes after spinal cord injury in rat / C.D. Mills, B.C. Hains, K.M. Johnson, C.E. Hulsebosch // J. Neurotrauma. — 2001. — V.18, N8. — P.743-756.

25. 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.
26. Mechanical and thermal allodynia in chronic central pain following spinal cord injury / M.D. Christensen, A.W. Everhart, J.T. Pickelman, C.E. Hulsebosch // *Pain.* — 1996. — V.68, N1. — P.97–107.
27. Vierck C.J. Evaluation of lateral spinal hemisection as a preclinical model of spinal cord injury pain / C.J. Vierck, R.L. Cannon, A.J. Acosta-Rua // *Exp. Brain Res.* — 2013. — V.228, N3. — P.305–312.
28. Salmon fibrin treatment of spinal cord injury promotes functional recovery and density of serotonergic innervation / K.G. Sharp, A.R. Dickson, S.A. Marchenko, K.M. Yee, P.N. Emery, I. Laidmae, R. Uibo, E.S. Sawyer, O. Steward, L.A. Flanagan // *Exp. Neurol.* — 2012. — V.235, N1. — P.345–356.
- for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil.* 2005;27(1–2):7–18. PMID:15799141.
16. Haas BM, Bergstrom E, Jamous A, Bennie A. The inter rater reliability of the original and of the modified Ashworth scale for the assessment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1996;34(9): 560–4. PMID:8883191.
17. Blackburn M, van Vliet P, Mockett SP. Reliability of measurements obtained with the modified Ashworth scale in the lower extremities of people with stroke. *Phys Ther.* 2002;82(1):25–34. PMID:11784275.
18. Dong HW, Wang LH, Zhang M, Han JS. Decreased dynorphin A (1–17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury. *Brain Res Bull.* 2005;67(3):189–95. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.06.026. PMID: 16144654.
19. Cliffer KD, Tonra JR, Carson SR, Radley HE, Cavnor C, Lindsay RM, Bodine SC, DiStefano PS. Consistent repeated M- and H-wave recording in the hind limb of rats. *Muscle Nerve.* 1998;21(11):1405–13. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(199811)21:11<1405::AID-MUS7>3.0.CO;2-D. PMID:9771663.
20. Christensen MD, Hulsebosch C. Chronic central pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 1997;14(8):517–37; PMID:9300563.
21. Finnerup NB, Norrbrink C, Trok K, Piehl F, Johannesen IL, Sørensen JC, Jensen TS, Werhagen L. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain.* 2014;15(1):40–8. doi:10.1016/j.jpain.2013.09.008. PMID:24268112.
22. January AM, Zebracki K, Chlan KM, Vogel LC. Mental health and risk of secondary medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2014;20(1):1–12. doi:10.1310/sci2001-1. PMID:24574817.
23. Tsybaliuk VI, Medvediev VV. Spinnoj mozg. Elegia nadezhdy [Spinal cord. Elegy of hope]. Vinnitsa: Nova Knyga; 2010. Russian.
24. Mills CD, Hains BC, Johnson KM, Hulsebosch CE. Strain and model differences in behavioral outcomes after spinal cord injury in rat. *J Neurotrauma.* 2001;18(8):743–56. doi:10.1089/089771501316919111. PMID:11526981.
25. 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.
26. Christensen MD, Everhart AW, Pickelman JT, Hulsebosch CE. Mechanical and thermal allodynia in chronic central pain following spinal cord injury. *Pain.* 1996;68(1):97–107. doi:10.1016/S0304-3959(96)03224-1. PMID:9252004.
27. Vierck CJ, Cannon RL, Acosta-Rua AJ. Evaluation of lateral spinal hemisection as a preclinical model of spinal cord injury pain. *Exp Brain Res.* 2013;228(3):305–12. doi:10.1007/s00221-013-3563-8. PMID:23681298.
28. Sharp KG, Dickson AR, Marchenko SA, Yee KM, Emery PN, Laidmae I, Uibo R, Sawyer ES, Steward O, Flanagan LA. Salmon fibrin treatment of spinal cord injury promotes functional recovery and density of serotonergic innervation. *Exp Neurol.* 2012; 235(1):345–56. doi:10.1016/j.expneurol.2012.02.016; PMID:22414309.

References

1. Tsybaliuk VI, Medvediev VV, Semenova VM, Grydina NYa, Senchyk YuYu, Velychko OM, Dychko SM, Vaslovych VV. The model of lateral spinal cord hemisection. Part I. The technical, pathomorphological, clinical and experimental peculiarities. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2016;(2):18–27. <http://theunj.org/article/view/72605>
2. Maynard FM, Karunas RS, Waring WP. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;71(8):566–9. PMID:2369291.
3. Malhotra S, Pandyan AD, Day CR, Jones PW, Hermens H. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured. *Clin Rehabil.* 2009;23(7):651–8. doi:10.1177/0269215508101747. PMID:19470550.
4. Hwang M, Zebracki K, Chlan KM, Vogel LC. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2014;37(2):171–8. doi:10.1179/2045772313Y.0000000150. PMID:24090490.
5. Schottler J, Vogel LC, Sturm P. Spinal cord injuries in young children: a review of children injured at 5 years of age and younger. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(12):1138–43. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04411.x. PMID:22998495.
6. Diong J, Harvey LA, Kwah LK, Eyles J, Ling MJ, Ben M, Herbert RD. Incidence and predictors of contracture after spinal cord injury — a prospective cohort study. *Spinal Cord.* 2012;50(8):579–84. doi:10.1038/sc.2012.25. PMID:22450888.
7. Tsybaliuk VI, Petrivi TI. Shkaly v neurohirurgiyi [Scales in neurosurgery]. Kyiv: Zadruga; 2015. Ukrainian.
8. Badalyan LO, Skvortsov IA. Klinicheskaya electroneuromiografiya [Clinical electroneuromyography]. Moscow: Meditsina; 1986. Russian.
9. Whelan PJ. Electromyogram recordings from freely moving animals. *Methods.* 2003;30(2):127–41. doi:10.1016/S1046-2023(03)00074-4. PMID:12725779.
10. Kaegi S, Schwab ME, Dietz V, Fouad K. Electromyographic activity associated with spontaneous functional recovery after spinal cord injury in rats. *Eur J Neurosci.* 2001;16(2):249–58. doi:10.1046/j.1460-9568.2002.02076.x. PMID:12169107.
11. Geht BM, Kasatkina LF, Samoylov MI, Sanadze AG. Electroneuromiografiya v diagnostike nervno-myshechnykh zabolevaniy [Electroneuromyography in diagnostics of neuro-muscular disease]. Taganrog: TRTU Publ. Office; 1997. Russian.
12. Minasov BSh, Batyrshyn AR, Batyrshyna GF. Morfologicheskii aspect adaptatsiyi skeletnykh myshts pri travme pozvonochnika I spinnogo mozga [Morphological aspect of the skeletal muscles adaptation after spinal cord injury]. *Morfologia.* 2002;121(2–3):104. Russian.
13. Bareyre FM, Kerschensteiner M, Raineteau O, Mettenleiter TC, Weinmann O, Schwab ME. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nat Neurosci.* 2004;7(3):269–77. doi:10.1038/nn1195. PMID:14966523.
14. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The Spinal Pathophysiology of spasticity — from a basic science point of view. *Acta Physiologica (Oxf).* 2007;189(2):171–80. doi:10.1111/j.1748-1716.2006.01652.x. PMID:17250567.
15. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. Clinical scales