

Вплив виду загальної анестезії на відновлення сенсорної функції після перетину та нейрорафії сідничого нерва

Валентин В. ЯРИНКА ¹, Тарас І. ПЕТРИВ ², Володимир В. МЕДВЕДЄВ ³,
Зія К. МЕЛІКОВ ⁴

1) Київський академічний університет, Київ, Україна

E-mail: v.yarynka@kau.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4905-3043>

2) Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України;
Приватний заклад вищої освіти “Академія Добробут”, Київ, Україна

E-mail: petrivtaras@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9160-8908>

3) Національний медичний університет імені О.О. Богомольця;
Приватний заклад вищої освіти “Академія Добробут”, Київ, Україна

E-mail: vavo2010@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-3191>

4) Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України;
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

E-mail: melikov_ziya@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5504-1188>

Отримано 20 квітня 2025, у фінальній формі 23 червня 2025

<https://doi.org/10.3842/confKAU.2025.biol.04>

Анотація. Травма периферичного нерва (ТПН) спричиняє тривалі сенсомоторні порушення та може призводити до інвалідизації. У тваринних моделях вибір загальної анестезії впливає не лише на успішність хірургічного втручання, а й на подальше відновлення. Інгаляційні анестетики, зокрема ізофлуран, забезпечують швидке відновлення поведінкової активності тварин, але можуть спричинити неконтрольовані рухи та м'язову ригідність у ранній післяопераційний період, що потенційно ускладнює реабілітацію. У цьому дослідженні порівнювався вплив двох видів загальної анестезії — інгаляційної (ізофлураном) та ін'єкційної (комбінацією кетаміну з ксилазином) — на відновлення сенсорної функції сідничого нерва щурів після перетину та негайної нейрорафії. У групі з ізофлурановою анестезією спостерігалось стійке зниження теплової чутливості на прооперованій лапі та механічна гіпоалгезія на обох кінцівках наприкінці експерименту. У групі з кетамін-ксилазином, підвищення порогу до теплового подразника тривало лише з 2 по 12 тижднів, а механічна гіпералгезія — лише на 2 тижні. Ін'єкційна анестезія сприяє імобілізації кінцівки та зменшенню післяопераційних ускладнень, за рахунок комбінації з міорелаксантом ксилазином, тоді як ізофлуранова анестезія без премедикації може негативно впливати на відновлення сенсорної функції.

Ключові слова: травма периферичного нерва; нейрорафія; загальна анестезія; ізофлуран; кетамін-ксилазин; сенсорна функція; тест Харгрівза; тест фон Фрея

1 Вступ

Травма периферичного нерва (ТПН) є серйозною біомедичною проблемою, яка характеризується як довготривалими, так і довічними розладами опорно-рухового апарату, сенсорними порушеннями та хронічним болем [10, 12] Для цивільних у мирний час рівень захворю-

ваності на цю патологію є відносно низьким [20]. Під час збройних конфліктів тенденція ураження периферичних нервів є дуже високою через наявність ризику отримання характерних ран від вогнепальної зброї та вибухів в ході бойових зіткнень. Кінцівки є найбільш вразливими, їх травматизація часто супроводжується ушкодженням магістральних кровоносних судин і довгих кісток [15, 22]. Сенсорні порушення після ТПН включають в себе великий спектр симптомів, такі як: алодинія, гіпералгезія, парестезія та спонтанний біль. Ці патології об'єднують в поняття нейропатичного болю [17]. Найбільш поширеними змінами сенсорного профілю, які виникають у людей є втрата чутливості (37%), механічна гіпералгезія (59%) і теплова гіпералгезія (50%) [23].

Для дослідження нейропатичного болю використовують різні тваринні моделі. Вони служать для того, щоб відтворити різноманітні травматичні ситуації та розробити стратегію їх лікування [19]. Наразі в медичній практиці широко застосовується зшивання “кінець-у-кінець”, — вона ж епіневральна нейрорафія, — але за умови, якщо розрив між дистальним та проксимальним кінцями нерва складає не більше 5 мм. Однак якщо цей розрив становить 10 мм і більше, тоді нервові волокна під натягом будуть гірше відновлюватись [1, 11]. В цих випадках застосовуються складніші техніки: аутонейропластика та штучні трубчасті трансплантанти [14, 18].

Безсумнівно, хірургічне втручання неможливе без загальної анестезії. Вона відіграє ключову роль у етичному використанні тваринних моделей у дослідженнях [16]. Ефективність застосування того чи іншого наркозу залежить від діючої речовини та способу його введення в організм. Вибір того чи іншого препарату залежить від цілей експерименту, хірургічної процедури та фізіологічного стану тварини. Як у біомедичних дослідженнях, так і у ветеринарії застосовуються такі види загальної анестезії: інгаляційна, ін'єкційна та комбіновані варіанти. Наприклад, кетамін, як ін'єкційний препарат, використовують в поєднанні із міорелаксантом ксилазином. Це потрібно для уникнення ригідності м'язів, а також спазмів під час пробудження. В той же час, інгаляційна анестезія такими препаратами як севофлуран, галотан та ізофлуран, вважається однією із найефективніших через ряд переваг: низьку стресогенність, зручний контроль садації та короткий період післяопераційного відновлення поведінкової активності тварин. З переваг також відзначають найменший ступінь біотрансформації, бо більша частина цих речовин видихається із повітрям. Мінімальне втручання на метаболізм інших лікарських засобів стало їх ключовою перевагою у використанні в біомедичних дослідженнях [7, 9].

В літературі не приділяється увага порівнянню тих чи інших анестезуючих засобів між собою. Фактор післяопераційної іммобілізації піддослідної тварини може мати вирішальне значення для відновлення функціональності сідничого нерва після травми. Інгаляційні анестезуючі засоби за рахунок короткого періоду сну після операції, мають ризик неспроможності шовного з'єднання кукс перетнутого нерва. А використання м'язових релаксантів по типу ксилазину може мінімізувати ризик атрофічних змін в органах-мішенях сідничого нерва. Відновлення сенсорної функції кінцівки є головною умовою повноцінного одужання та реадaptaції. Через некоректну роботу чутливих волокон може виникнути широкий спектр післяопераційних ускладнень, що характеризується як нейропатичний біль. В контексті роботи кінцівок важливими є дискримінаційні властивості соматосенсорних рецепторів шкіри, які відповідають за сприйняття теплових та механічних подразників [13]. Для того, щоб кількісно обрахувати характерну зміну порогу больової чутливості щурів після операційного втручання, застосовують різні поведінкові тести. Одні з найпоширеніших є — тест Харгрівза та тест фон Фрея, які дозволяють оцінити теплову та механічну ноцицепцію відповідно [6]. Тест Харгрівза дає оцінку часу затримки реакції у відповідь на подразник у вигляді променя світла, який вимикається, як тільки тварина прибирає лапу від джерела променя, який є водночас і сенсором [8]. Поріг механічної чутливості визначається тестом фон Фрея. Метою цього методу є визначення сили, під час прикладання якої в досліджу-

вану зону підшкірної іннервації можна спостерігати характерну больову поведінку у 50% випадків прикладання подразника. Цим механічним подразником виступає серія нейлонових філаментів з різною каліброваною силою [2].

Дана робота була зосереджена на дослідженні впливу різних видів загальної анестезії на відновлення сенсорних функцій після травми периферичного нерва. Порівняння стосується кетамін-ксилазинового та ізофлуранового наркозів.

2 Матеріали та методи

2.1 Тварини та їх утримання

Дослідження було виконано на щурах-самцях лінії Wistar віком 1,5–2 місяців і вагою 190–230 грам. Тварини утримувались в стандартних умовах віварію з 12-годинним світловим режимом, кімнатною температурою в 22 ± 2 °C, підтримувану обігрівачем взимку; в чистих клітках з вільним доступом до їжі та води. Всі процедури проводили відповідно до міжнародних етичних норм та були затверджені локальним комітетом з біоетики. Було сформовано дві експериментальні групи:

- 1) група 1 (6 тварин) — ізофлуранова анестезія;
- 2) група 2 (5 тварин) — кетамін-ксилазинова анестезія.

2.2 Операційна процедура

Перед безпосереднім хірургічним втручанням, для першої групи, загальна анестезія ізофлураном здійснювалась інгаляційно поетапно: спочатку 3% ізофлурану постачалось у камеру з твариною, після глибокого засипання — під маску, під час операції — 1,6%. Для другої групи, загальна анестезія вводилась ін'єкційно, перитоніально сумішшю ксилазин гідрохлориду у дозі 15 мг/кг ("Biowet", Польща), та кетамін гідрохлориду у дозі 75 мг/кг ("Фармак", Україна). Модель ТПН: повний перетин сідничого нерва із накладанням епіневральних швів "кінець-у-кінець" атравматичною голкою 9-0, у числі від 2 до 4 швів до задовільного співставлення пучків (рис. 1 (А–С)). Рану було зашито у 2 ряди вузлових швів — 2 шва на м'язи і кілька швів на шкіру, нитка з атравматичною голкою 4-0. Мікрохірургічне зшивання сідничого нерва проводились під стереомікроскопом (Olympus, SZX7). Під час операцій піддослідні перебували на термокилимку для уникнення гіпотермії. Операційні процедури виконували на лівій лапі, права була інтактною.

Після завершення операції, піддослідним було введено антибіотик біцилін-5 (ПАТ "Київмедпрепарат") 1,5 млн. ОД одного флакону було розведено на 10 мл ізотонічного розчину NaCl. Введення здійснювалось одразу після накладання останнього шва на рану, по 1 мл розчину у холку тварини. Дозування біциліну було перераховано як 600 тис. ОД на 1 кг живої маси. Також було проведено протизапальну терапію у вигляді дексаметазону (KRKA, Словенія), у дозі 5 мг на кг живої маси.

Прокидання тварин було забезпечено в окремому залізовому перфорованому боксі-переносці, із зачиненою кришкою. Тривалість прокидання до задовільної поведінкової активності у випадку загальної анестезії ізофлураном склала 20–30 хвилин. У випадку кетамін-ксилазинової групи — до 2 годин.

2.3 Поведінкові тести

2.3.1 Тест Харгрівза

Для кількісного визначення часу затримки реакції на тепловий подразник задніх лап щурів, ми використовували тест Харгрівза, приладом Ugo Basile (код: 37370UB). Тварину поміща-

ли у камеру з прозорим дном з органічного скла. В цьому тесті ми направляли сенсор із джерелом інфрачервоного випромінювання на підошовну частину задньої лапи. Час від початку стимуляції до характерної реакції тварини фіксувався як поріг відведення лапи на тепловий подразник [8]. Тепловий промінь спрямовувався на підошовну поверхню задньої лапи в зону п'ятки. Окрім відсмикування лапи, до больових реакцій також зараховувалися облизування лапи та вокалізація. У тварин до операції та на контрольних лапах поріг часу до прояву реакції складав 10–12 секунд. Граничний період часу сягав 30–33 секунди, після чого пристрій вимикався для уникнення пошкодження тканин. Тестування проводилося на кожну лапу по 5 разів із інтервалом мінімум 3–5 хв. для однієї лапи одного щура. Перед проведенням тестувань щури були поміщені в тестові камери для акліматизації, перед першим тестуванням це склало від 30 до 40 хв., а в подальшому — 20–30 хв. Акліматизація закінчувалася в момент, коли вони переставали займатися грумінгом [3].

2.3.2 Тест фон Фрея

Для оцінки механічної чутливості, було проведено тест фон Фрея. У цьому тесті тварин поміщали окремо в невеликі клітки з сітчастим дном. Аналогічно до вищезгаданого тесту, перед цим тварині давали акліматизуватися до нових умов, принаймні півгодини до проведення тесту. У той же час, для визначення порогу механічної чутливості, використовувався набір відкаліброваних монофіламентів від Touch-Test (Stoelting, 58011). Вони прикладалися перпендикулярно до підошовної поверхні задньої лапи, доки філамент не згинався, створюючи постійну попередньо визначену силу (перерахованої в грамах) протягом 2–3 секунд. Позитивною відповіддю ми вважали ту, коли щур показував агресивну поведінку. Тобто, коли він різко облизував досліджувану лапку, здійснював вокалізацію або під час подразнення лапи, або відразу після видалення філаменту [2]. Тест виконувався лише тоді, коли щур спокійно сидів на сітчастій підлозі, в стані неспання і не під час грумінгу. Область прикладання монофіламенту залежить від проведеної операції. Так як ми здійснювали перетин сідничого нерва, тестування проводилося на латеральній частині стопи щурів, бо саме там проходить іннервація гілок сідничого нерву — великогомілкового та сурального нервів [5]. У нашому тесті ми використали методику “up-down” [6]. Тестування починалося із завчасно визначеного порогу реакції тварин (з філаменту у 26 г). При позитивній реакції, наступним ми використовували слабший філамент. При негативній реакції (відсутність відповіді) — застосовували сильніший філамент. Після першого перетину відповідей (позитивна змінилась на негативну, або навпаки) тест тривав доти, доки не було записано ще 4 послідовних відповідей. В нашому випадку, було мінімум 6 вимірювань загальною (патерн), що було достатньо для оптимального розрахунку значення сили філаменту, при якому, в 50% випадків, піддослідна тварина реагує на подразник. Для його розрахунку, отримані патерни оброблялись в онлайн-калькуляторі Von-Frey — 1.0 від DTU Health Tech [4].

2.4 Статистичний аналіз

Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення RStudio (версія 4.2.0). Для порівняння між незалежними групами використовували U-критерій Манна-Уїтні, використовували непараметричний H-критерій Крускала-Воліса для порівняння розподілів даних в обох групах анестезії визначених тижнів протягом експерименту, а після цього було виконано пост-хок аналіз із поправкою на попарні порівняння доопераційного 0-го та усіма іншими тижнями, використовуючи тест Вілкоксона з поправкою Бенджаміні-Хохберга. Статистично значущими вважались результати при рівні значущості $p < 0,05$.

3 Результати та обговорення

3.1 Оцінка теплової ноцицепції

3.1.1 Порівняння на 2-му тижні

Для оцінки відмінностей теплової чутливості між іпсилатеральною та контралатеральною лапами в різних групах на другий тиждень після операції, було застосовано ранговий U-критерій Манна–Уїтні для незалежних груп. Також було здійснено порівняння затримки реакції між прооперованими лівими лапами в обох групах анестезії тварин між собою. Порівнюючи затримку реакції між прооперованою та контрольною лапою у двох групах анестезії (рис. 1 (D)), було виявлено статистично значущу різницю на одному рівні значущості ($p < 0,01$). Це, у свою чергу, свідчить про зниження чутливості до теплових подразників підшкірною мережею нервових закінчень гілок прооперованого сідничого нерва, через демієлінізацію нервових волокон. При цьому, порівнюючи значення затримки реакції іпсилатеральних лап між групами анестезії (рис. 1 (E)), не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,314$), теж саме і для контралатеральних лап ($p = 0,247$). Ступінь вираженості теплової гіпоалгезії, яка виникала внаслідок перетину сідничого нерва, в порівнянні з контралатеральною лапою не відрізнялась між двома групами на другий тиждень після операції. Початок тестувань припадає на 2 тиждень через те, що саме в цей час ініціюється початок ремієлінізації та активних репаративних процесів у місці ураження. Це є піком активності клітин Шванна, біосинтезу фактору росту фіброblastів (FGF-1), нейрегуліну-1 різних типів (NRG1) та інших факторів, які забезпечують ці процеси [21].

3.1.2 Зміна теплової чутливості протягом експерименту

Для порівняння розподілів даних у двох групах анестезії у визначених тижнях протягом експерименту (0, 2, 8, 12, 16, 20 і 24), було застосовано непараметричний H-критерій Крускала–Воліса для оцінки порогу теплової чутливості протягом усього експерименту. Для групи з кетамін-ксилазиною анестезією спостерігалась статистично значуща різниця при $H(6) = 18,83$, $p = 0,004$ для іпсилатеральної лапи, і без значущої різниці при $H(6) = 10,79$, $p = 0,09$ для контралатеральної лапи. Цікаво, що для групи з ізофлурановим наркозом була встановлена статистично значуща різниця для обох лап: $H(6) = 19,9$, $p = 0,003$ (для іпсилатеральної лапи) та $H(6) = 15,27$, $p = 0,018$ (для контралатеральної лапи). Після цього було виконано пост-хок аналіз із поправкою на попарні порівняння між доопераційним та усіма іншими тижнями, використовуючи тест Вілкоксона з поправкою Бенджаміна–Хохберга.

Попарні порівняння показали, що в групі ізофлуранової анестезії (рис. 2 (A)) значення доопераційного 0-го тижня достовірно відрізнялася від значень усіх тижнів включно з 24-м тижнем ($p < 0,01$) в бік підвищення затримки реакції на тепловий стимул. В той час як у групі кетамінової анестезії (рис. 2 (B)) значущі відмінності було виявлено лише для тижнів 2, 8, 12 ($p < 0,05$), тоді як 16–24 не продемонстрували статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Можна припускати, що при ін'єкційній анестезії відбулось правильне проростання термочутливих волокон. На відміну від інгаляційної анестезії ізофлураном, при якій гіпоалгезія зберігається і наприкінці експерименту.

Порівнюючи зміну часу затримки реакції контралатеральних лап між доопераційним станом і протягом всього експерименту при ізофлурановій (рис. 2 (C)) та кетаміновій (рис. 2 (D)) видах анестезії не було виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Можна висловити припущення, що у групі, яка мала кетамін-ксилазинову анестезію під час операції, відбулось правильне проростання чутливих волокон, відповідальних за теплову чутливість. Про це свідчить повернення чутливості іпсилатеральної лапи на доопераційний рівень з 16 тижня та відсутність рецидиву гіпоалгезії надалі. Натомість у групі ізофлуранової анестезії

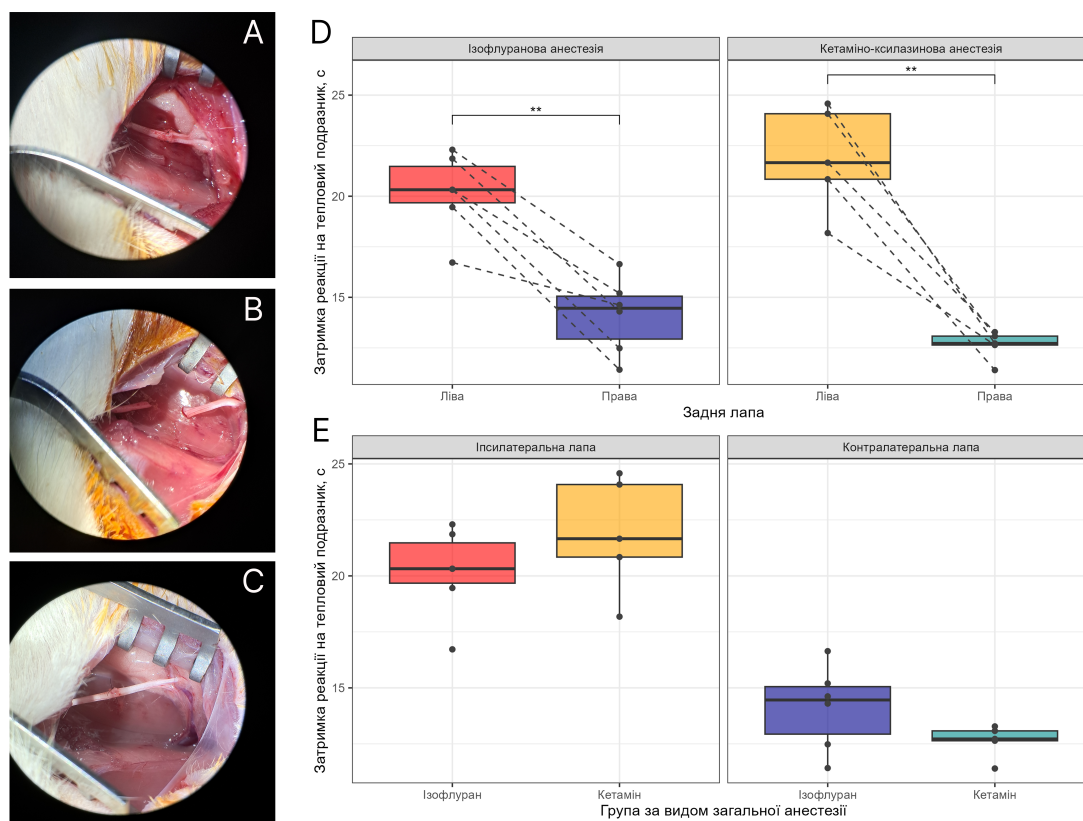


Рис. 1. Хірургічна процедура та графіки порівнянь теплової чутливості на 2-му тижні після операції. Мікрофотографії операційних втручань, що були здійснені на різних тваринах: А — 3–4 епіневральних шви; В — діастаз сідничного нерва внаслідок його перетину; С — 2–3 епіневральних шви. Графіки часу затримки реакції (в секундах) на тепловий подразник в обох групах по виду анестезії (D) і лапах тварин (E). Було виявлено статистично значущу різницю між іпсилатеральними (лівими) та контралатеральними (правими) лапами в межах кожної з груп загальної анестезії. Водночас, порівняння цих показників між двома видами анестезії не виявило статистично значущої різниці. Пунктирною лінією позначені значення больового порогу окремих щурів на обох лапах.

не спостерігалось відновлення чутливості до термічного подразника включно до завершення експерименту на 24-му тижні. Це може бути пов'язано з тим, що при застосуванні кетамін-ксилазинової анестезії тварини певний час не рухали кінцівкою, на якій проводились хірургічні втручання, а також завдяки використанню міорелаксанта ксилазину, який сприяє уникненню м'язової ригідності та спазмів під час пробудження [7,9]. Однак підтвердити чи спростувати ці припущення можна буде лише після проведенної морфометрії.

3.2 Оцінка механічної ноцицепції

3.2.1 Порівняння на 2-му тижні

Аналогічно до тесту Харгрівза, було проведено оцінку стану механічної чутливості прооперованої та контрольних лап двох груп на другий тиждень після операції, використовуючи ранговий U-критерій Манна-Уїтні. Порівнюючи пороги відсування лап на ту чи іншу силу, розраховану в грамах (рис. 3 (A)), між іпсилатеральною та контралатеральною лапами у групах ізофлуранової та кетамін-ксилазинової груп були виявлені статистично значущі

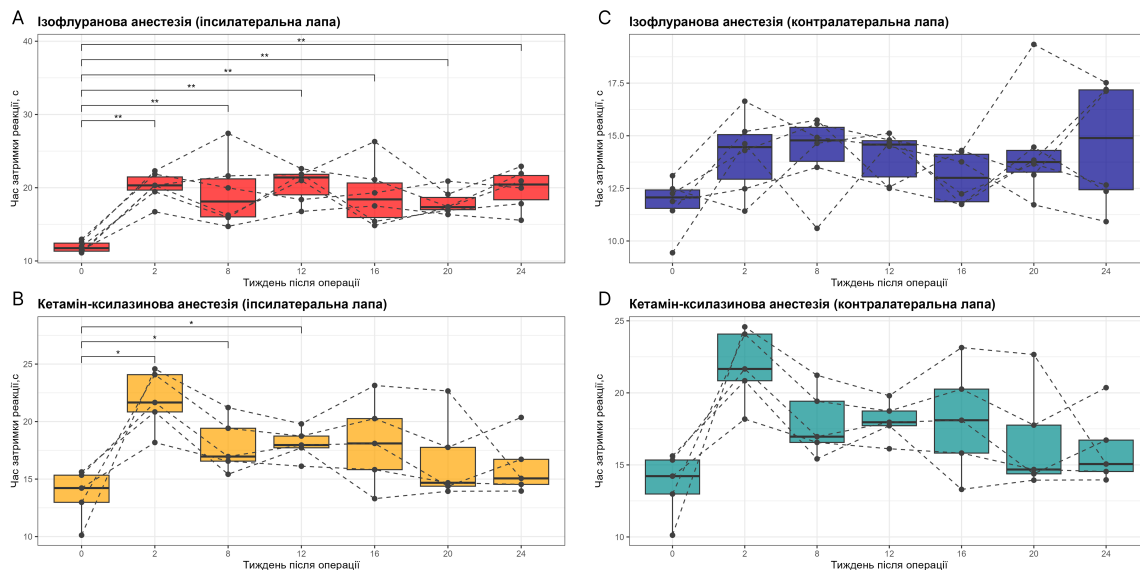


Рис. 2. Графіки попарних порівнянь динаміки відновлення теплової чутливості в групах по виду загальної анестезії та лапах тварин. А — при ізофлурановій анестезії спостерігалась статистично значуща гіпоалгезія на іпсилатеральній лапі протягом усього періоду експерименту; В — у кетамін-ксилазиновій групі (іпсилатеральна лапа) повернення теплової чутливості на доопераційний рівень відбувається вже після 12-го тижня; С — ізофлуранова анестезія (контралатеральна лапа); D — кетамін-ксилазинова анестезія (контралатеральна лапа).

різниці. В групі ізофлуранової анестезії вона була на рівні $p < 0,05$, в той час як в кетамін-ксилазиновій групі вона була на рівні $p < 0,01$. Порівнюючи поріг механічної чутливості між прооперованою та контрольною лапою у двох групах анестезії, було виявлено статистично значущу різницю на одному рівні значущості ($p < 0,01$). Таким чином, на 2-му тижні після операції, в обох групах можна було прослідкувати механічну гіпералгезію, яка могла виникнути через периферичну сенситизацію [5]. При цьому, порівнюючи значення порогу реакції іпсилатеральних лап між групами анестезії (рис. 3 (В)), не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,927$), теж саме і для контралатеральних лап ($p = 1,000$).

3.2.2 Зміна механочутливості протягом експерименту

Для порівняння розподілів даних у двох групах загальної анестезії у визначених тижнях протягом експерименту (0, 2, 12, 20 і 24) було застосовано непараметричний Н-критерій Крускала–Воліса для оцінки порогу механічної чутливості протягом усього експерименту. Для іпсилатеральної лапи спостерігалась статистично значуща різниця при $H(6) = 18,30$, $p = 0,006$ (ізофлуранова група) та $H(6) = 15,86$, $p = 0,015$ (кетаміно-ксилазинова група). Що свідчить про наявність суттєвих відмінностей між принаймні однією парою груп. Після цього було виконано пост-хок аналіз із поправкою на попарні порівняння між доопераційним 0-им та усіма іншими тижнями, використовуючи тест Вілкоксона з поправкою Бенджаміна–Хохберга. Попарні порівняння показали, що поріг реакції на механічні стимули на іпсилатеральній лапі у групі ізофлуранової анестезії (рис. 4 (А)) статистично значущо відрізнявся від доопераційного рівня лише на 20-му тижні ($p < 0,05$), в напрямку збільшення порогу до механічних подразників. У групі кетамінової анестезії (рис. 4 (В)) значущі відмінності спостерігалися лише на 2-му тижні, що відповідає піку периферичної сенситизації через демієлінізацію, яка проявляється гіпералгезією ($p < 0,01$).

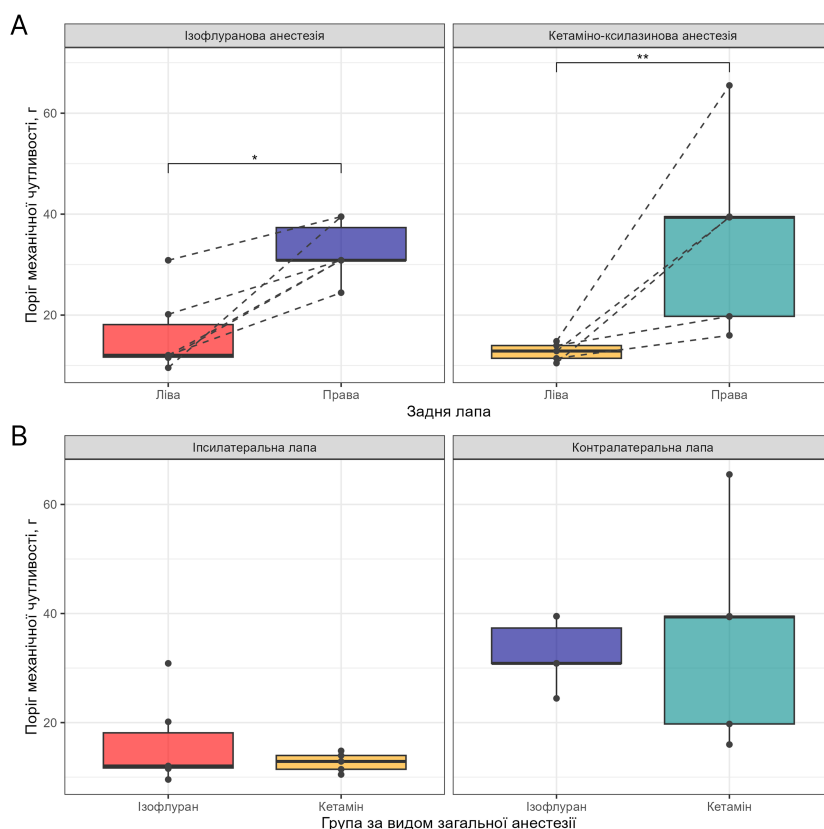


Рис. 3. Графіки порівнянь механічної чутливості на 2-му тижні після операції. Поріг механічної чутливості (в грамах) в обох групах по виду анестезії (А) і лапах тварин (В). Було виявлено статистично значущу різницю між іпсилатеральними (лівими) та контралатеральними (правими) лапами в межах кожної з груп загальної анестезії. Водночас, порівняння цих показників між двома видами анестезії не виявило статистично значущої різниці.

У випадку контралатеральної лапи, група ізофлуранової анестезії (рис. 4(С)) демонструвала поступове збільшення больового порогу на останніх тижнях експерименту (20-й та 24-й тижні) в порівнянні з доопераційним станом ($p < 0,05$). А група, якій було введено кетамін-ксилазин (рис. 4(Д)) під час операції не демонструвала статистично значущу різницю між станом до та після операції. Можна висловити припущення, що збільшення порогу чутливості до механічних подразників як в іпсилатеральній, так і контралатеральній лапі наприкінці експерименту могло виникнути через некоректну роботу прооперованої лапи та, внаслідок цього, через адаптивну реакцію інтактної кінцівки. Також тут є місце перебудові сигнальних шляхів у ЦНС через процес ремієлінізації [5].

З огляду на отримані результати, які свідчать про збереження гіпоалгезії на теплові подразники у групі з ізофлурановою анестезією, варто доопрацювати протоколи знечуження експериментальних тварин, зважаючи на міжнародний досвід виконання анестезіологічних процедур. Одним із ключових кроків є обов'язкове включення премедикації до операцій з моделювання травми периферичного нерва. Особливу увагу слід приділити застосуванню міорелаксантів з метою запобігання атрофічним змінам у денервованих м'язах, як у випадку групи з кетамін-ксилазиновою анестезією. Окрім премедикації, важливим є післяопераційне введення анальгетиків для полегшення больового синдрому. Дієвим підходом до проведення загальної анестезії також є комбіноване використання ін'єкційних препаратів для індукції наркозу та інгаляційних засобів для підтримання сну тварини протягом операції [7,9].

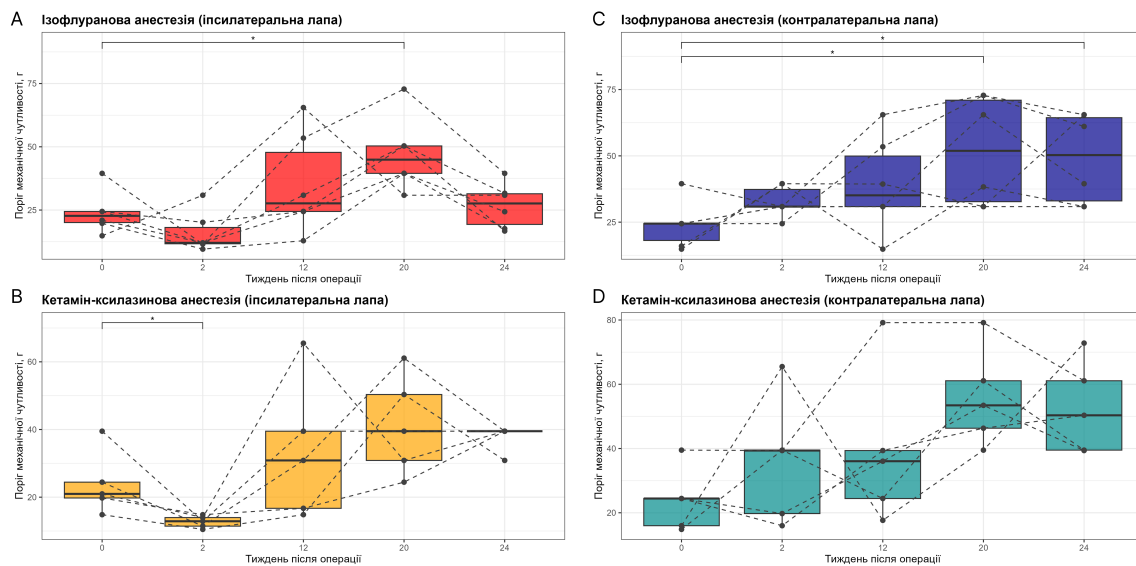


Рис. 4. Графіки попарних порівнянь динаміки відновлення механічної чутливості в групах по виду загальної анестезії та лапах тварин. А — при ізофлурановій анестезії спостерігалась статистично значуща гіпоалгезія на іпсилатеральній лапі лише на 20-й тиждень; В — у кетамін-ксилазиновій групі (іпсилатеральна лапа) була виявлена значуща гіпералгезія на 2-й тиждень; С — при ізофлурановій анестезії (контралатеральна лапа) спостерігалось статистично значуще підвищення больового порогу на 20 та 24 тижнях; D — при кетамін-ксилазиновій анестезії (контралатеральна лапа) значущих змін в порівнянні з доопераційним рівнем не спостерігалось протягом експерименту.

4 Висновки

У цьому дослідженні було проведено порівняння впливу двох видів загальної анестезії — ізофлуранової та кетамін-ксилазинової — на відновлення сенсорної функції сідничого нерва щурів протягом 24 тижнів після проведення перетину і епіневральної нейрорафії. Було встановлено, що у тварин, яких анестезували ізофлураном, спостерігалась підвищення больового порогу до теплового подразника на прооперованій кінцівці, яке зберігалось протягом усього експерименту. Крім того, в цій групі виникала механічна гіпоалгезія як на іпсилатеральній, так і на контралатеральній лапах наприкінці експерименту. У той час як у групі з кетаміно-ксилазиновою анестезією поріг теплової чутливості був підвищений лише в період між 2-м та 12-м тижнями після операції, після чого відновлювався до норми. Комбінація кетаміну та міорелаксantu ксилазину сприяє імобілізації кінцівки на ранньому післяопераційному етапі і, враховуючи цей факт та отримані результати поведінкових тестів, можна припустити, що з цим видом загальної анестезії є можливість мінімізувати ускладнення, які можуть виникати в біомедичних дослідженнях з тваринними моделями, на яких випробовують різноманітні стратегії лікування ТПН. А використання інгаляційних анестезуючих препаратів варто комбінувати з обов'язковою премедикацією для уникнення післяопераційних ускладнень. Результати цієї роботи можуть стати доповненням протоколів проведення операцій для забезпечення ефективного використання загальної анестезії задля уникнення як страждання тварини, так і небажаних ефектів під час проведення експериментів з різними моделями травм. В подальшому планується порівняти відновлення моторної функції, проаналізувавши зміну функціонального індексу сідничого нерва (SFI) протягом експерименту. Також планується дослідити зразки сідничих нервів обох груп імуногістохімічним аналізом та методом конфокальної мікроскопії.

Подяки

Щиро вдячні керівнику відділу біофізики сенсорної сигналізації Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця Павлу Білану за наукове керівництво та плідні дискусії під час виконання роботи. Окремо висловлюємо подяку інженерам Борису Оліфірову та Валерії Устименко за допомогу в статистичній обробці результатів поведінкових тестів.

Фінансування

Це дослідження було профінансоване грантом Національного фонду досліджень України (проект № 2021.01/0328), наданого Нані Войтенко.

Список використаних джерел

- [1] Belkas J.S., Shoichet M.S., Midha R., [Peripheral nerve regeneration through guidance tubes](#), *Neurologic. Res.* **26** (2004), no. 2, 151–160.
- [2] Chaplan S.R., Bach F.W. et al., [Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw](#), *J. Neurosci. Methods*, **53** (1994), 55–63.
- [3] Cheah M., Fawcett J.W., Andrews M.R., [Assessment of thermal pain sensation in rats and mice using the hargreaves test](#), *Bio-Protocol J.* **7** (2017), no. 16, e2506.
- [4] Christensen S., Hansen et al., [Von Frey testing revisited – provision of an online algorithm for improved accuracy of 50% thresholds](#), *Europ. J. Pain.* **24** (2019), no. 4, 783–790.
- [5] Decosterd I., Woolf C.J., [Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain](#), *Pain* **87** (2000), 149–158.
- [6] Deuis J.R., Dvorakova L.S., Vetter I., [Methods used to evaluate pain behaviors in rodents](#), *Front. Molec. Neurosci.* **10** (2017), 284.
- [7] Flecknell P., [Laboratory animal anaesthesia](#), 4th ed., Academic Press, 2015.
- [8] Hargreaves K., Dubner R. et al., [A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia](#), *Pain* **32** (1988), 77–88.
- [9] Hohlbaum K., Bert B., Dietze S., Palme R., Fink H., Thöne-Reineke C., [Impact of repeated anesthesia with ketamine and xylazine on the well-being of C57BL/6JRj mice](#), *PLoS One* **13** (2018), no. 9, e0203559.
- [10] Houdek M.T., Shin A.Y., [Management and complications of traumatic peripheral nerve injuries](#), *Hand Clinics* **31** (2015), 151–163.
- [11] Jaeger M.R., Braga-Silva J., Gehlen D. et al., [End-to-end versus end-to-side motor and sensory neurotaphy in the repair of the acute muscle denervation](#), *Ann. Plastic Surgery* **67** (2011), 391–396.
- [12] Melikov Z.K., Medvediev V.V., [Peripheral nerve injury: Molecular pathophysiology and prospects for restorative treatment by means of cell transplantation: A literature review](#), *Ukrain. Neurosurgical J.* **29** (2023), no. 4, 3–12.
- [13] Menzer C., Schley M. et al., [Discriminative sensory characteristics of the lateral femoral cutaneous nerve after mepivacaine-induced block](#), *Scandinavian J. Pain* **4** (2013), no. 2, 95–100.
- [14] Navissano M., Malan F., Carnino R., Battiston B., [Neurotube for facial nerve repair](#), *Microsurgery* **25** (2005), no. 4, 268–271.
- [15] Nelson C.N., Glauser G., Kessler R.A., Jack M.M., [Causalgia: A military pain syndrome](#), *Neurosurgical Focus* **53** (2022), no. 3, E9.
- [16] Oh S.S., Narver H.L., [Mouse and rat anesthesia and analgesia](#), *Current Protocols* **4** (2024), no. 2, e995.
- [17] Osborne N.R., Anastakis D.J., Davis K.D., [Peripheral nerve injuries, pain, and neuroplasticity](#), *J. Hand Therapy* **31** (2018), no. 2, 184–194.
- [18] Safa B., Buncke G., [Autograft substitutes: Conduits and processed nerve allografts](#), *Hand Clinics* **32** (2016), no. 2, 127–140.
- [19] Stenkowski P.L., Smith P.A., [An overview of animal models for neuropathic pain](#), in *Neuropathic Pain: Causes, Management and Understanding*, Cambridge University Press, 2013, 33–50.

-
- [20] Tapp M., Wenzinger E., Tarabishy S., Ricci J., Herrera F.A., [The epidemiology of upper extremity nerve injuries and associated cost in the US emergency departments](#), *Ann. Plastic Surgery* **83** (2019), no. 6, 676–680.
 - [21] Taveggia C., Zanazzi G., Petrylak A. et al., [Neuregulin-1 type III determines the ensheathment fate of axons](#), *Neuron* **47** (2005), no. 5, 681–694.
 - [22] Tsymbaliuk V.I., Luzan B.N., Tsymbaliuk I.V., [Diagnostics and treatment of traumatic injuries of peripheral nerves in combat conditions](#), *TRAUMA* **16** (2015), no. 3, 13–18.
 - [23] Vollert J., Maier C., Attal N. et al., [Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: Algorithm and sample size recommendations](#), *Pain* **158** (2017), no. 8, 1446–1455.

Impact of the type of general anaesthesia on recovery of sensory function after sciatic nerve transection and neurorrhaphy

Valentyn V. YARYNKA ¹, Taras I. PETRIV ²,
Volodymyr V. MEDVEDIEV ³, Zia K. MELIKOV ⁴

¹) *Kyiv Academic University, Kyiv, Ukraine*

E-mail: v.yarynka@kau.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4905-3043>

²) *Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine;*

Dobrobut Academy Medical School, Kyiv, Ukraine

E-mail: petrivtaras@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9160-8908>

³) *Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University;*

Dobrobut Academy Medical School, Kyiv, Ukraine

E-mail: vavo2010@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-3191>

⁴) *Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine;*

Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

E-mail: melikov_ziya@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5504-1188>

Received April 20, 2025, in the final form June 23, 2025

<https://doi.org/10.3842/confKAU.2025.biol.04>

Abstract. Peripheral nerve injury (PNI) causes long-term sensorimotor impairment, which often leads to disability. In animal models, the choice of general anaesthesia affects not only the success of surgery but also the subsequent rehabilitation. Inhalation anaesthetics provide a rapid recovery of behavioral activity in animals, but can cause uncontrolled movements and muscle stiffness in the early postoperative period, which can affect rehabilitation. This study compared the effect of two types of general anaesthesia — inhalation (isoflurane) and injection (a combination of ketamine and xylazine) — on the recovery of sciatic nerve sensory function in rats after transection and neurorrhaphy. In the group with isoflurane anaesthesia, a sustained decrease in thermal sensitivity on the operated paw and mechanical hypoalgesia on both limbs at the end of the experiment was observed. In contrast, the increase in the threshold to a thermal stimulus was observed only from 2 to 12 weeks with ketamine-xylazine, and mechanical hyperalgesia persisted for only 2 weeks. Injectable anaesthesia promotes immobilisation of the limb and reduces postoperative complications due to the combination with the muscle relaxant xylazine, while isoflurane anaesthesia without premedication can negatively affect the recovery of sensory function.

Keywords: peripheral nerve injury; neurorrhaphy; general anaesthesia; isoflurane; ketamine-xylazine; sensory function; Hargreaves test; Von Frey test