

АНОДНЫЙ БЛОК В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ НЕРВА У НАРКОТИЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ: ДОКЛИНИЧЕСКОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. М. Покровский, А. Н. Арделян*, Б. С. Ташу, Н. А. Арутюнян, О. Я. Щербаков,
С. С. Пилипенко, Д. А. Почешхова

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. На данный момент не существует «золотого стандарта» для функциональной оценки степени регенерации нерва. Разные исследователи в своих работах используют различные методы прямой и не прямой оценки функциональности регенерируемого нерва, имеющие свои преимущества и недостатки. К преимуществам не прямых методов относится их малоинвазивность, а к преимуществам прямых — возможность регистрации сигнала непосредственно в нерве.

Цель исследования — выявить значимые параметры изменения нейрограммы седалищного нерва наркотизированной крысы при наложении анодного блока и оценить возможность использования нейрографии в качестве метода функциональной оценки регенерации нерва.

Методы. Серия экспериментов была выполнена на 10 наркотизированных крысах. На обнаженный седалищный нерв накладывался анод постоянного тока проксимальнее и дистальнее регистрирующих электродов, общий катод в виде иглы вкалывался в одну из передних конечностей. Игольчатые нихромовые электроды при помощи манипулятора вводились в нерв. Регистрировалась исходная нейрограмма и нейрограмма на фоне активации анода посредством замыкания цепи постоянного тока разного напряжения для блокирования афферентного сигнала, эфферентного сигнала и афферентного и эфферентного сигналов одновременно.

Результаты. При наложении анодного блока различного напряжения в отношении афферентного сигнала, эфферентного сигнала и афферентного и эфферентного сигналов одновременно во всех 10 экспериментах частотно-амплитудные характеристики нейрограммы достоверно изменялись по сравнению с исходной нейрограммой. Причем амплитуда нейрограммы при замыкании цепи значительно увеличивалась, а частота уменьшалась, но не так выражено. Была выявлена зависимость изменения параметров амплитуды и частоты от величины напряжения. В большинстве случаев эта зависимость носила прямо пропорциональный характер в отношении амплитуды и обратно пропорциональный характер в отношении частоты.

Заключение. Учитывая характер динамики нейрограммы при воздействии анодного блока, наиболее значимым параметром ее изменения является амплитуда. Изменения волоконного состава нерва при его регенерации после повреждения вызывают изменения афферентного и эфферентного сигналов, что должно отобразиться на нейрограмме по сравнению с исходным состоянием. Таким образом, в качестве модели повреждения нерва можно использовать анодный блок, а в качестве метода функциональной оценки регенерации нерва — анализ динамики параметров нейрограммы.

Ключевые слова: нейрограмма, анодный блок, частота, амплитуда

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Покровский В.М., Арделян А.Н., Ташу Б.С., Арутюнян Н.А., Щербakov О.Я., Пилипенко С.С., Почешхова Д.А. Анодный блок в оценке изменения проводимости нерва у наркотизированной крысы: доклиническое нерандомизированное экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 107–120. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-107-120>

Получена: 10.02.2022

Получена после доработки: 30.08.2022

Принята к публикации: 14.10.2022

ANODAL BLOCK IN EVALUATION OF NERVE CONDUCTION CHANGES IN ANESTHETIZED RATS: PRECLINICAL NON-RANDOMIZED EXPERIMENTAL STUDY

Vladimir M. Pokrovskiy, Alexandr N. Ardelyan*, Bela S. Tashu, Nanar A. Arutyunyan, Oleg Y. Sherbakov, Stanislav S. Pilipenko, Darina A. Pocheshkhova

Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. There is currently no gold standard for functional assessment of nerve regeneration. Different researchers use various methods to assess the functionality of the regenerated nerve directly and indirectly. Indirect methods have the advantage of being minimally invasive, and the benefit of direct methods is recording the signal directly in the nerve.

Objectives. To identify significant parameters of neurogram changes in the sciatic nerve in an anaesthetized rat when the anode block is applied and to evaluate neurography as a method for functional assessment of nerve regeneration.

Methods. A series of experiments was performed on 10 anaesthetized rats. A DC anode was placed on the exposed sciatic nerve, more proximal and more distal to the recording electrodes, and a common cathode in the form of a needle was introduced into one of the forelimbs. Needle nichrome electrodes were introduced into the nerve using a manipulator. An original neurogram and a neurogram against anode activation were recorded by closing the DC circuit of different voltages to block the afferent signal, efferent signal and afferent and efferent signals simultaneously.

Results. When the anodal block of different voltages was applied to the afferent signal, efferent signal, and afferent and efferent signals simultaneously in all 10 experiments, the frequency-amplitude characteristics of the neurogram changed significantly as compared to the original neurogram. The amplitude of the neurogram increased considerably, while the frequency decreased, though not so dramatically. The changes in amplitude and frequency parameters were revealed to depend on the voltage value. In most cases, this relationship was directly proportional to the amplitude and inversely proportional to the frequency.

Conclusion. Considering the nature of the dynamics of the neurogram when exposed to the anodal block, the most significant parameter of its change is the amplitude. Changes in nerve fibre composition during its regeneration after damage cause changes in afferent and efferent signals, which is likely to be displayed in the neurogram as compared to the initial state. Thus, the anodal block can be used as a model of nerve damage, and the analysis of the dynamics of neurogram parameters — as a method for functional assessment of nerve regeneration.

Keywords: neurogram, anodal block, frequency, amplitude

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For citation: Pokrovskiy V.M., Ardelyan A.N., Tashu B.S., Arutyunyan N.A., Sherbakov O.Y., Pilipenko S.S., Pocheshkhova D.A. Anodal Block in Evaluation of Nerve Conduction Changes in Anesthetized Rats: Preclinical Non-Randomized Experimental Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 107–120 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-107-120>

Received: 10.02.2022

Received after revision: 30.08.2022

Accepted: 14.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Существенной клинической проблемой является степень и возможность регенерации нервов, недостаточность которой может привести к значительному неврологическому дефициту. Во всем мире ежегодно не менее 2 миллионов человек страдают от повреждений периферических нервов¹. Пострадавшие пациенты, несмотря на адекватное лечение, могут страдать от хронической боли или постоянного моторного и сенсорного дефицита. Повреждение нервов в первую очередь устраняют посредством сшивания проксимального и дистального концов без его натяжения при условии минимальной потери нервной ткани. При наличии сегментарного повреждения нерва для устранения дефицита используются аутоотрансплантаты. Хотя это считается «золотым стандартом», у аутологичной пересадки нерва есть несколько недостатков, таких как ограниченная доступность донорских нервных волокон, увеличенное время операции, болезненность донорского участка (боль, шрамы, неврома и потеря чувствительности). Исследователи предпринимают усилия по разработке эффективных альтернатив аутологичным трансплантатам для решения этих проблем, особенно в случаях множественных травм нервов. Аллотрансплантаты нервов имеют то преимущество, что они легко доступны и могут служить практически безграничным источником нервной ткани. Тем не менее использование недецеллюляризованных аллотрансплантатов требует длительной системной иммуносупрессии. В этом случае подавление иммунной системы реципиента позволяет нивелировать реакцию в отношении шванновских клеток и экзогенных аксонов аллотрансплантата, но делает пациентов уязвимыми для инфекционных и неопластических рисков. Для реконструкции периферических нервов с повреждением больших нервных промежутков, когда концы поврежденного участка нерва не могут быть приближены друг к другу, используются децеллюляризованные нервные аллотранс-

плантаты [1–11]. Децеллюляризованные нервные аллотрансплантаты являются действенной альтернативой недецеллюляризованным аллотрансплантатам нервов, поскольку они могут поддерживать регенерацию периферических нервов без необходимости иммуносупрессии.

Однако недостатком простых децеллюляризованных нервных аллотрансплантатов является отсутствие в них шванновских клеток и более низкая тенденция к повторному заселению шванновскими клетками реципиента, что делает их субоптимальным вариантом лечения по сравнению с аутоотрансплантатами. Эта ситуация побудила к проведению исследований в отношении способности улучшать свойства простых децеллюляризованных нервных аллотрансплантатов для увеличения их нейрорегенеративного потенциала. В современной литературе описано несколько методов усиления децеллюляризованных нервных аллотрансплантатов, которые можно разделить на следующие 3 категории: клеточные, биохимические/биологические и физические.

Использование усиленных децеллюляризованных нервных аллотрансплантатов, с одной стороны, повышает качество регенерации нерва, с другой стороны, не может изменить временной интервал, который необходим трансплантату для встраивания в процесс передачи возбуждения по нерву. За это время в разной степени развиваются дегенеративные процессы в нерве и иннервируемом этим нервом органе. С целью уменьшения вероятности возникновения этих процессов сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) предложено использование ионообменной мембраны, покрывающей участок замещенного де-

¹ Журбин Е.А., Гайворонский А.И., Железняк И.С., Декан В.С., Чуриков Л.И., Алексеев Е.Д., Алексеев Д.Е., Сви-стов Д.В. Диагностическая точность ультразвукового исследования при повреждениях периферических нервов конечностей. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017; 3 (59): 63–68.

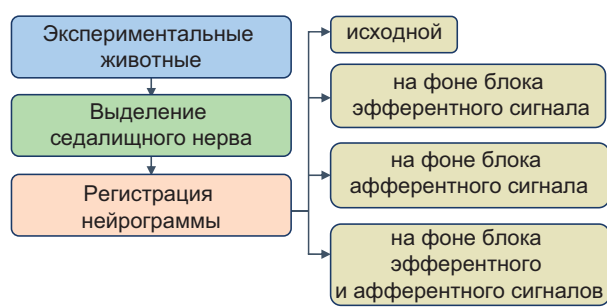


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.
Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

фекта. На ионообменную мембрану возлагаются надежды по проведению возбуждения через дефектный участок, пока аллотрансплантат встраивается в процессы функционирования. В этой связи крайне важным моментом является функциональная оценка регенерации нерва при замещении дефекта биосинтетическим аналогом, которая позволит выявить вероятные ее преимущества. Возможные изменения параметров регистрируемого сигнала в нерве на фоне его регенерации можно выявить посредством использования анодного блока в качестве создания модели повреждения нерва. Основанием послужили работы нашей кафедры в рамках научной школы, в которых применялся анодный блок блуждающего нерва с целью формирования преавтоматической паузы².

Цель исследования — выявить значимые параметры изменения нейрограммы седалищного нерва наркотизированной крысы при наложении анодного блока и оценить возможность использования нейрографии в качестве метода функциональной оценки регенерации нерва.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Серия экспериментов выполнена на 10 аутидных крысах массой 300 ± 50 грамм, полученных в виварии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, без учета гендерной принадлежности.

Размещение и содержание

Содержание животных осуществлялось в соответствии с нормативными документами: приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране жи-

вотных, European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.

Дизайн исследования

Выполнено экспериментальное исследование, в котором производилось сравнение частотно-амплитудных характеристик нейрограммы седалищного нерва у одного и того же животного до воздействия анодного блока и на фоне его воздействия напряжением разной величины. Все животные дошли до конца эксперимента.

Объем выборки

Для проведения достоверного анализа полученных данных и выявления корреляционных изменений было выбрано 10 экспериментальных животных без деления на группы.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

В эксперимент включались здоровые животные, с активным поведением, без видимых повреждений кожных покровов.

Критерии невключения

Животные, масса которых была меньше 250 г и больше 350 г.

Рандомизация

Поскольку производилось сравнение параметров регистрируемого сигнала в исходном состоянии и на фоне создаваемых условий у одного и того же экспериментального животного, рандомизация отсутствовала.

Обеспечение анонимности данных

Анонимность данных среди участников не обеспечивалась.

Итоговые показатели исследования (исходы исследования)

Сравнительная характеристика частотно-амплитудных показателей нативной нейрограммы и нейрограммы на фоне функционального блока.

Экспериментальные процедуры

Экспериментальное животное вводилось в наркоз при помощи «Золетил 100» в дозе 0,5 мг/кг, выделялся седалищный нерв, под выделенный седалищный нерв подводились лигатуры. Один анод накладывался на проксимальный конец нерва, другой — на дистальный. Общий катод вкалывался в одну из передних конечностей.

² Покровский В. М. Логика создания патогенетически обоснованных моделей некоторых форм нарушения ритма сердца. Кубанский научный медицинский вестник. 2006; 9: 27–29.

Таким образом, для создания функционального блока под каждым из анодов использовались 2 независимые цепи с отдельными источниками постоянного тока напряжением 12V (аккумуляторы DELTA battery DTM 1207 12V 7.2Ah). Производилось введение игольчатых электродов в мышцу для регистрации миограммы с целью выявления возможного артефакта миограммы со стороны мышц. Заземляющий электрод для регистрации миограммы вводился в противоположную заднюю конечность. После этого в нерв под прямым углом вводились игольчатые электроды из нихромовой проволоки, покрытые цапонлаком, для регистрации нейрограммы с помощью манипулятора. Критерием попадания в нерв служило появление активности на экране монитора, сопоставимой с параметрами нейрограммы. Данная активность отличалась от шума, регистрируемого в тот момент, когда электроды не были введены в ткань, и отличалась от сигнала миограммы. Регистрировалась исходная нейрограмма и нейрограмма при наложении анодного блока в отношении афферентного сигнала, эфферентного сигнала и афферентного и эфферентного сигналов одновременно [12–14]. Регистрация нейрограммы и миограммы производилась с помощью универсального усилителя биосигналов DL312AM-401 NeuroBioLab. Величина напряжения при наложении анодного блока менялась от 1 до 12 В кратно целым значениям. Эвтаназию осуществляли посредством препарата «Золетил 100» в летальной дозе.

Частотно-амплитудные характеристики нейрограммы анализировались с помощью программы MatLab. В ходе калибровки усилителя было выявлено, что сигнал амплитудой 400 мВ, регистрируемый программой, соответствовал сигналу в 100 мкВ на электродах. Частота сигнала определялась с помощью функции «findpeaks» программы MatLab как количество локальных пиков (выборка данных, которая больше двух соседних выборок) в выбранном промежутке, деленное на длительность выбранного промежутка.

Уход за животными и мониторинг

Уход за животными и мониторинг вследствие острого эксперимента и выведения животного по завершению эксперимента не проводились.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

Статистические методы

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием програм-

мы Statistica 12,0 (Statsoft, США). Полученные данные обрабатывали непараметрическими методами статистики. За достоверные различия средних величин в парных сравнениях был взят *W*-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех 10 экспериментах после проведения подготовительных этапов регистрировалась исходная нейрограмма седалищного нерва. Параллельно при помощи второго канала усилителя регистрировалась миограмма. Исходная запись нейрограммы и миограммы представлена на рисунке 2.

Регистрация активности в седалищном нерве на фоне наносимого анодного блока производилась после регистрации исходной нейрограммы [15–18]. Напряжение в области анода изменяли от 1 до 12 В кратно 1 В, время воздействия составляло около 5 сек. При наложении анодного блока в отношении афферентного сигнала, эфферентного сигнала и афферентного и эфферентного сигналов одновременно происходило изменение частотно-амплитудных характеристик нейрограммы. Изображение нейрограммы на фоне анодного блока представлено на рисунке 3.

Визуальные изменения частоты нейрограммы при воздействии анодным блоком в отношении афферентного, эфферентного и афферентного и эфферентного сигналов одновременно не были так выражены, как изменения амплитуды. При программном анализе параметров частоты была выявлена динамика ее снижения на фоне блока. Данные по изменению амплитуды сигнала представлены в таблице 1, а по изменению частоты — в таблице 2 [19–24].

Для программного анализа параметров нейрограммы брался трехсекундный ее промежуток через 200 мс после включения блока. Изменение частотно-амплитудных характеристик начиналось при воздействии блоком 3 В. Изменение частоты по сравнению с изменением амплитуды носило менее выраженный характер. Так, при блоке афферентного сигнала напряжением 3 В увеличение амплитуды составило 3%, а при напряжении 6 В — 26%. При блоке эфферентного сигнала напряжением 3 В увеличение амплитуды составило 3%, а при напряжении 6 В — 27%. При блоке афферентного и эфферентного сигналов одновременно напряжением 3 В увеличение амплитуды составило 1%, а при напряжении 6 В — 42%. Уменьшение среднего значения частоты нейрограммы при блоке афферентного сигнала напряжением 3 В практически не наблюдалось (0,1%), а при блоке напряжением 6 В составило 3,5%. При блоке эфферентного сигнала

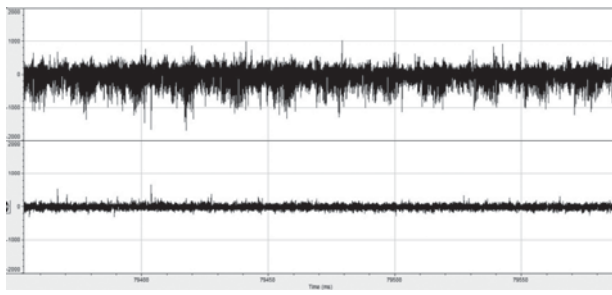


Рис. 2. Миограмма мышц бедра (верхняя запись) и нейрограмма седалищного нерва (нижняя запись).
Fig. 2. Myogram of thigh muscle (upper record) and neurogram of sciatic nerve (lower record).

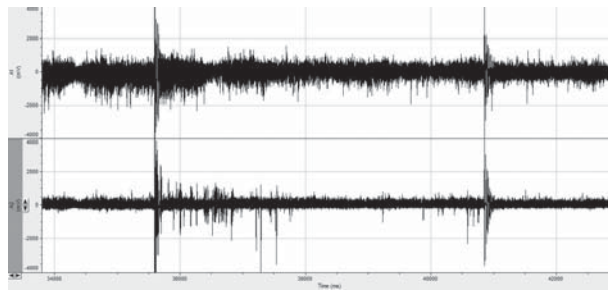


Рис. 3. Изменения нейрограммы (нижняя запись) при воздействии анодным блоком, напряжение 6 В.
Fig. 3. Changes in neurogram (lower record) when exposed to anodal block, voltage 6 V.

Таблица 1. Средние значения амплитуды нейрограммы до и после воздействия анодного блока
Table 1. Average amplitude of neurogram before and after exposure to anodal block

Напря- жение блока	Блок афферентного сигнала		Блок эфферентного сигнала		Блок афферентного и эфферентного сигналов	
	Амплитуда до воздейст- вия, мкВ, M ± SD	Амплитуда после воздей- ствия, мкВ, M ± SD	Амплитуда до воздейст- вия, мкВ, M ± SD	Амплитуда после воздей- ствия, мкВ, M ± SD	Амплитуда до воздейст- вия, мкВ, M ± SD	Амплитуда после воздей- ствия, мкВ, M ± SD
3 В	133,09 ± 94,70	137,31 ± 90,70	95,38 ± 60,90	98,38 ± 61,10	81,32 ± 32,10	81,49 ± 32,10
4 В	154,93 ± 124,90	162,62 ± 128,90	93,38 ± 58,30	111,40 ± 78,70	68,92 ± 25,80	73,15 ± 25,10
5 В	154,81 ± 134,90	164,81 ± 138,70	105,34 ± 74,80	117,77 ± 81,10	70,47 ± 28,90	81,65 ± 26,90
6 В	119,80 ± 88,30	152,83 ± 126,10	80,71 ± 37,10	102,47 ± 39,60	71,76 ± 27,30	102,63 ± 26,40
7 В	85,53 ± 10,9-	138,85 ± 90,70	77,40 ± 31,50	124,96 ± 43,30	70,82 ± 28,20	119,22 ± 10,80
8 В	85,68 ± 16,70	149,89 ± 74,60	84,47 ± 29,20	90,06 ± 30,60	66,60 ± 22,90	Изолиния
9 В	92,10 ± 20,90	147,77 ± 77,50	83,40 ± 28,50	98,21 ± 0,50	71,72 ± 19,70	Изолиния
10 В	100,20 ± 34,70	162,51 ± 66,10	84,62 ± 29,50	115,84 ± 84,40	74,10 ± 20,60	Изолиния
11 В	115,10 ± 36,20	160,90 ± 52,50	84,05 ± 30,30	173,97 ± 10,40	75,84 ± 21,70	Изолиния
12 В	123,07 ± 35,20	226,68 ± 121,70	89,57 ± 43,30	192,84 ± 64,40	76,05 ± 21,90	Изолиния

напряжением 3 В уменьшение среднего значения частоты составило 0,3%, а при напряжении 6 В — 2,7%. При блоке афферентного и эфферентного сигналов одновременно напряжением

3 В уменьшение частоты практически не наблюдалось (0,1%), а при напряжении 6 В составило 6,6%. Вышеуказанные изменения свидетельствуют о различной динамике амплитуды и частоты сигнала в нерве в зависимости от величины напряжения анодного блока и места его приложения. Увеличение амплитуды и уменьшение частоты на фоне блока можно объяснить большей синхронизацией сигнала по типу изменения регистрируемой активности в ходе электроэнцефалографии при смене β-ритма на α-ритм [25].

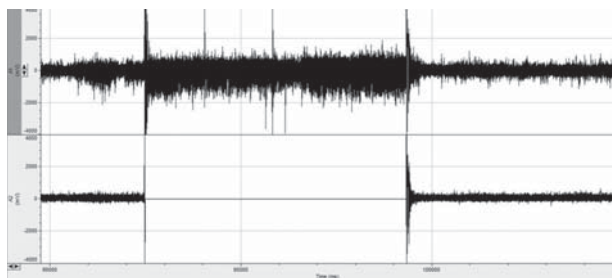


Рис. 4. Полный блок в виде изолинии при напряжении 8 В. Нейрограмма внизу, миограмма сверху, момент замыкания и размыкания цепи постоянного тока в виде всплесков до и после изолинии.
Fig. 4. Full block as an isoline at 9 V. Neurogram (upper record), myogram (lower record), moment of closing and opening of DC circuit as bursts before and after the isoline.

При одномоментном блокировании афферентного и эфферентного сигналов напряжением 7 В и выше возникала изолиния, которая свидетельствовала о наличии полного блока. Данный факт был воспроизведен во всех экспериментах и изображен на рисунке 4. В экспериментах 2, 5 и 8 при воздействии анодным блоком напряжением 12 В в отношении только эфферентного сигнала также возникал полный

Таблица 2. Средние значения частоты нейрограммы до и после воздействия анодного блока
Table 2. Average frequency of neurogram before and after exposure to anodal block

Напря- жение блока	Блок афферентного сигнала		Блок эфферентного сигнала		Блок афферентного и эфферентного сигналов	
	Частота до воздей- ствия, Гц, М ± SD	Частота по- сле воздей- ствия, Гц, М ± SD	Частота до воздей- ствия, Гц, М ± SD	Частота по- сле воздей- ствия, Гц, М ± SD	Частота до воздей- ствия, Гц, М ± SD	Частота по- сле воздей- ствия, Гц, М ± SD
3 В	32757,72 ± 369,20	32272,53 ± 374,90	33086,66 ± 406,40	33025,92 ± 649,10	32691,33 ± 96,70	32719,37 ± 348,10
4 В	32644,69 ± 675,10	32460,73 ± 197,10	33006,738 ± 634,20	32970,73 ± 682,10	32531,62 ± 287,20	32894,63 ± 135,70
5 В	32844,62 ± 309,90	32873,61 ± 176,50	32918,55 ± 347,10	32691,57 ± 654,40	32536,856 ± 265,70	32440,69 ± 720,50
6 В	32720,14 ± 150,70	32505,81 ± 705,10	32728,79 ± 376,40	31572,83 ± 205,10	32701,26 ± 620,60	30518,59 ± 298,80
7 В	32549,59 ± 15,40	29822,31 ± 471,90	32558,81 ± 485,70	30652,25 ± 329,40	32593,05 ± 137,60	28996,26 ± 423,10
8 В	32685,08 ± 261,10	30549,84 ± 435,80	31758,46 ± 282,70	28729,52 ± 602,60	32691,33 ± 96,70	Изолиния
9 В	32718,38 ± 182,10	31286,94 ± 258,70	32741,15 ± 396,3	27273,04 ± 662,6	32531,62 ± 287,20	Изолиния
10 В	33059,82 ± 427,80	31027,29 ± 315,10	32682,13 ± 513,90	26832,77 ± 721,80	32536,86 ± 265,70	Изолиния
11 В	32775,44 ± 42,10	31181,73 ± 176,40	32309,67 ± 497,50	25192,03 ± 532,70	32701,26 ± 620,60	Изолиния
12 В	32680,57 ± 229,80	30546,09 ± 357,9	32309,67 ± 497,50	25192,03 ± 532,70	32593,05 ± 137,60	Изолиния

блок. Ни в одном из экспериментов при воздействии анодного блока разного напряжения в отношении только афферентного сигнала изолиния не возникала.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Статистическая обработка параметров нейрограммы на фоне наносимого анодного блока выявила, что ее амплитуда и частота до воздействия не отличались от аналогичных параметров через 0,5–3 секунды после размыкания блока в зависимости от величины напряжения. Этот промежуток был обозначен как время, необходимое для восстановления возбудимости ткани. Исходя из этого повторное воздействие анодным блоком производилось не ранее 5 секунд после предыдущего с целью возвращения параметров возбудимости седалищного нерва к исходным значениям.

Независимый характер изменения нейрограммы и миограммы во всех экспериментах позволяет говорить об отсутствии влияния артефакта миограммы на нейрограмму. Артефакт стимула на нейрограмме регистрируется в виде всплеска во время замыкания цепи, после артефакта

стимула исходный сигнал изменяется. Примерно в течение одной секунды после воздействия блоком на нейрограмме наблюдаются видимые отличия частотно-амплитудных характеристик сигнала по сравнению с исходным состоянием, на миограмме таких изменений нет. Примерно через 1 секунду после начала воздействия блоком амплитуда нейрограммы начинает снижаться, ее параметры становятся ближе к исходному состоянию. При размыкании цепи и прекращении действия анодного блока, как видно из рисунка 2, параметры нейрограммы возвращаются к исходным. Момент размыкания цепи, как и замыкания, сопровождался возникновением артефакта стимула в виде всплеска активности на нейрограмме и миограмме.

Во всех экспериментах выявлена корреляционная зависимость изменения амплитуды и частоты нейрограммы при воздействии анодным блоком по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$). И это несмотря на то что в некоторых случаях полученные средние значения частоты практически не отличались от исходных. На фоне анодного блока наблюдалось увеличение амплитуды и уменьшение частоты нейрограммы по сравнению с исходными параметрами, при-

чем амплитудные характеристики сигнала изменялись значительно, чем частотные.

Ограничения исследования

Не установлены.

Обобщаемость/экстраполяция

Разработка перспективных методов регенерации периферических нервов при их травматическом повреждении диктует необходимость поиска методик функциональной оценки степени регенерации поврежденного нерва. От использования конкретной методики функциональной оценки регенерации нерва зависит точность выявления потенциальных положительных изменений, полученных в ходе применения определенного метода регенерации нервов. В этой связи для функциональной оценки предлагаемого метода регенерации нерва с использованием ионообменной мембраны предложено использовать сочетание инвазивного метода регистрации нейрограммы и малоинвазивного метода регистрации нейромيوграфических проб. Для приближения к пониманию характеристик нейрограммы в нерве на фоне его регенерации было предложено использование модели повреждения нерва в виде анодного блока в отношении афферентного, эфферентного и афферентного и эфферентного сигналов одновременно. Использованная в работе методика изменения проводимости нерва различных по природе сигналов (афферентного и эфферентного) выявила изменение частотно-амплитудных характеристик нейрограммы (увеличение амплитуды и уменьшение частоты). Учитывая общебиологический характер процессов, происходящих в нервной ткани, выявленные изменения применимы ко всем живым организмам, в том числе и человеку. Модель изменения проводимости в нерве позволила предположить возникающие изменения невральности активности на фоне регенерации нерва при его функциональной оценке, выявить наиболее значимые изменения нейрограммы, на анализе которых надо сделать акцент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ изменения параметров нейрограммы при воздействии на седалищный нерв анодным блоком выявил наиболее значимые изменения амплитуды нервного сигнала и менее значимые частотные его изменения. Следовательно, при оценке нейрограммы в условиях изменения проводимости нерва прежде всего необходимо учитывать его амплитудные значения.

Учитывая частотно-амплитудные изменения нейрограммы, которые были получены при ис-

пользовании анода постоянного тока, и изменения волоконного состава нерва при его повреждении, которые неминуемо повлекут изменения частотно-амплитудных характеристик его нейрограммы, анодный блок можно использовать в качестве модели повреждения нерва.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Регистрация протокола

Протокол исследований был подготовлен до начала проведения исследований и одобрен Независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доступ к данным

Данные, полученные в результате проведенного исследования, имеют свободный доступ, возможна их дальнейшая републикация.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия) протокол № 109 от 28.04.2022 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей», ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-СТ от 20 ноября 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The compliance of the study with ethical principles was confirmed by the Independent Ethics Committee of Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina st., Krasnodar, Russia), Minutes No. 109 dated 28.04.2022. The laboratory animal care has been organized in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU "On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes" of 22 September 2010, GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice", approved by the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology (Order No. 1700-St, November 20, 2014).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данная серия экспериментов выполнялась в рамках научного проекта № Н-21.1/30 «Совершенствование методов функциональной оценки регенерации нерва после травматического повреждения при замещении дефекта биосинтетическим аналогом», поддержанного Кубанским Научным Фондом.

FUNDING

This series of experiments was carried out as part of scientific project No. H-21.1/30 «Improvement of methods for functional assessment of nerve regeneration after traumatic injury when replacing a defect with a biosynthetic analogue», supported by the Kuban Science Foundation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pedrini F.A., Boriani F., Bolognesi F., Fazio N., Marchetti C., Baldini N. Cell-Enhanced Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature. *Neurosurgery*. 2019; 85(5): 575–604. DOI: 10.1093/neuros/nyy374
2. Zhou L.N., Zhang J.W., Liu X.L., Zhou L.H. Co-Graft of Bone Marrow Stromal Cells and Schwann Cells Into Acellular Nerve Scaffold for Sciatic Nerve Regeneration in Rats. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 73(8): 1651–1660. DOI: 10.1016/j.joms.2015.02.013
3. Ronchi G., Morano M., Fregnan F., Pugliese P., Crosio A., Tos P., Geuna S., Haastert-Talini K., Gambarotta G. The Median Nerve Injury Model in Pre-clinical Research — A Critical Review on Benefits and Limitations. *Front. Cell Neurosci.* 2019; 13: 288. DOI: 10.3389/fncel.2019.00288
4. Zhang Y.R., Ka K., Zhang G.C., Zhang H., Shang Y., Zhao G.Q., Huang W.H. Repair of peripheral nerve defects with chemically extracted acellular nerve allografts loaded with neurotrophic factors-transfected bone marrow mesenchymal stem cells. *Neural. Regen. Res.* 2015; 10(9): 1498–1506. DOI: 10.4103/1673-5374.165523
5. Li Y.J., Zhao B.L., Lv H.Z., Qin Z.G., Luo M. Acellular allogeneic nerve grafting combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for the repair of long-segment sciatic nerve defects: biomechanics and validation of mathematical models. *Neural. Regen. Res.* 2016; 11(8): 1322–1326. DOI: 10.4103/1673-5374.189198
6. Kaizawa Y., Kakinoki R., Ikeguchi R., Ohta S., Noguchi T., Takeuchi H., Oda H., Yurie H., Matsuda S. A Nerve Conduit Containing a Vascular Bundle and Implanted With Bone Marrow Stromal Cells and Decellularized Allogeneic Nerve Matrix. *Cell Transplant.* 2017; 26(2): 215–228. DOI: 10.3727/096368916X692951
7. Meder T., Prest T., Skillen C., Marchal L., Ypanqui V.T., Soletti L., Gardner P., Cheetham J., Brown B.N. Nerve-specific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regen. Med.* 2021; 6(1): 69. DOI: 10.1038/s41536-021-00174-8
8. Karimi Khezri M., Turkkan A., Koc C., Salman B., Levent P., Cakir A., Kafa I.M., Cansev M., Bekar A. Uridine treatment improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Turk. Neurosurg.* 2021. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.36142-21.2
9. Wang Y., Li W.Y., Jia H., Zhai F.G., Qu W.R., Cheng Y.X., Liu Y.C., Deng L.X., Guo S.F., Jin Z.S. KLF7-transfected Schwann cell graft transplantation promotes sciatic nerve regeneration. *Neuroscience*. 2017; 340: 319–332. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.069
10. Xiang F., Wei D., Yang Y., Chi H., Yang K., Sun Y. Tissue-engineered nerve graft with tetramethylpyrazine for repair of sciatic nerve defects in rats. *Neurosci. Lett.* 2017; 638: 114–120. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.
11. Wang H., Wu J., Zhang X., Ding L., Zeng Q. Study of synergistic role of allogeneic skin-derived precursor differentiated Schwann cells and heregulin-1 β in nerve regeneration with an acellular nerve allograft. *Neurochem. Int.* 2016; 97: 146–153. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.04.003
12. Nicolai E.N., Settell M.L., Knudsen B.E., McConico A.L., Gosink B.A., Trevathan J.K., Baumgart I.W., Ross E.K., Pelot N.A., Grill W.M., Gustafson K.J., Shoffstall A.J., Williams J.C., Ludwig K.A. Sources of off-target effects of vagus nerve stimulation using the helical clinical lead in domestic pigs. *J. Neural. Eng.* 2020; 17(4): 046017. DOI: 10.1088/1741-2552/ab9db8
13. Silveira C., Brunton E., Spendiff S., Nazarpour K. Influence of nerve cuff channel count and implantation site on the separability of afferent ENG. *J. Neural. Eng.* 2018; 15(4): 046004. DOI: 10.1088/1741-2552/aabca0
14. Werdin F., Grüssinger H., Jaminet P., Kraus A., Manoli T., Danker T., Guenther E., Haerle M., Schaller H.E., Sinis N. An improved electrophysiological method to study peripheral nerve regeneration in rats. *J. Neurosci. Methods*. 2009; 182(1): 71–77. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.05.017
15. Kent A.R., Grill W.M. Model-based analysis and design of nerve cuff electrodes for restoring bladder function by selective stimulation of the pudendal nerve. *J. Neural. Eng.* 2013; 10(3): 036010. DOI: 10.1088/1741-2560/10/3/036010
16. Chu J.U., Song K.I., Han S., Lee S.H., Kim J., Kang J.Y., Hwang D., Suh J.K., Choi K., Youn I. Improvement of signal-to-interference ratio and signal-to-noise ratio in nerve cuff electrode systems. *Physiol. Meas.* 2012; 33(6): 943–967. DOI: 10.1088/0967-3334/33/6/943
17. Sabetian P., Popovic M.R., Yoo P.B. Optimizing the design of bipolar nerve cuff electrodes for improved recording of peripheral nerve activity. *J. Neural. Eng.* 2017; 14(3): 036015. DOI: 10.1088/1741-2552/aa6407

18. Davis T.T., Day T.F., Bae H.W., Rasouli A. Femoral Neurogram Before Transposas Spinal Access at L4-5 Intervertebral Disk Space: A Proposed Screening Tool. *J. Spinal. Disord. Tech.* 2015; 28(7): E400–E404. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31829cc16c
19. Koh R.G.L., Zariffa J., Jabban L., Yen S.C., Donaldson N, Metcalfe BW. Tutorial: a guide to techniques for analysing recordings from the peripheral nervous system. *J. Neural. Eng.* 2022; 19(4). DOI: 10.1088/1741-2552/ac7d74
20. van Neck J.W., de Kool B.S., Hekking-Weijma J., Walbeehm E.T., Visser G.H., Blok J.H. Histological validation of ultrasound-guided neurography in early nerve regeneration. *Muscle. Nerve.* 2009; 40(6): 967–975. DOI: 10.1002/mus.21405
21. Tan D.W., Schiefer M.A., Keith M.W., Anderson J.R., Tyler J., Tyler D.J. A neural interface provides long-term stable natural touch perception. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(257): 257ra138. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008669
22. Horcholle-Bossavit G., Quenet B. Methods for frequency and correlation analyses of neurograms. *MethodsX.* 2021; 8: 101258. DOI: 10.1016/j.mex.2021.101258
23. Provitera V., Piscosquito G., Manganelli F., Mozzillo S., Caporaso G., Stancanelli A., Borreca I., Di Caprio G., Santoro L., Nolano M. A Model to Study Myelinated Fiber Degeneration and Regeneration in Human Skin. *Ann. Neurol.* 2020; 87(3): 456–465. DOI: 10.1002/ana.25662
24. Silverman H.A., Stiegler A., Tsaava T., Newman J., Steinberg B.E., Masi E.B., Robbiati S., Bouton C., Huerta P.T., Chavan S.S., Tracey K.J. Standardization of methods to record Vagus nerve activity in mice. *Bioelectr. Med.* 2018; 4: 3. DOI: 10.1186/s42234-018-0002-y
25. Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. Анализ выживаемости и частотно-пространственного распределения электроэнцефалографических показателей крыс при глобальной ишемии головного мозга. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 1(2): 43–49. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-43-49

REFERENCES

1. Pedrini F.A., Boriani F., Bolognesi F., Fazio N., Marchetti C., Baldini N. Cell-Enhanced Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature. *Neurosurgery.* 2019; 85(5): 575–604. DOI: 10.1093/neuros/nyy374
2. Zhou L.N., Zhang J.W., Liu X.L., Zhou L.H. Co-Graft of Bone Marrow Stromal Cells and Schwann Cells Into Acellular Nerve Scaffold for Sciatic Nerve Regeneration in Rats. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 73(8): 1651–1660. DOI: 10.1016/j.joms.2015.02.013
3. Ronchi G., Morano M., Fregnan F., Pugliese P., Crosio A., Tos P., Geuna S., Haastert-Talini K., Gambarotta G. The Median Nerve Injury Model in Pre-clinical Research — A Critical Review on Benefits and Limitations. *Front. Cell Neurosci.* 2019; 13: 288. DOI: 10.3389/fncel.2019.00288
4. Zhang Y.R., Ka K., Zhang G.C., Zhang H., Shang Y., Zhao G.Q., Huang W.H. Repair of peripheral nerve defects with chemically extracted acellular nerve allografts loaded with neurotrophic factors-transfected bone marrow mesenchymal stem cells. *Neural. Regen. Res.* 2015; 10(9): 1498–1506. DOI: 10.4103/1673-5374.165523
5. Li Y.J., Zhao B.L., Lv H.Z., Qin Z.G., Luo M. Acellular allogeneic nerve grafting combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for the repair of long-segment sciatic nerve defects: biomechanics and validation of mathematical models. *Neural. Regen. Res.* 2016; 11(8): 1322–1326. DOI: 10.4103/1673-5374.189198
6. Kaizawa Y., Kakinoki R., Ikeguchi R., Ohta S., Noguchi T., Takeuchi H., Oda H., Yurie H., Matsuda S. A Nerve Conduit Containing a Vascular Bundle and Implanted With Bone Marrow Stromal Cells and Decellularized Allogenic Nerve Matrix. *Cell Transplant.* 2017; 26(2): 215–228. DOI: 10.3727/096368916X692951
7. Meder T., Prest T., Skillen C., Marchal L., Ypanqui V.T., Soletti L., Gardner P., Cheetham J., Brown B.N. Nerve-specific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regen. Med.* 2021; 6(1): 69. DOI: 10.1038/s41536-021-00174-8
8. Karimi Khezri M., Turkkan A., Koc C., Salman B., Levent P., Cakir A., Kafa I.M., Cansev M., Bekar A. Uridine treatment improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Turk. Neurosurg.* 2021. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.36142-21.2
9. Wang Y., Li W.Y., Jia H., Zhai F.G., Qu W.R., Cheng Y.X., Liu Y.C., Deng L.X., Guo S.F., Jin Z.S. KLF7-transfected Schwann cell graft transplantation promotes sciatic nerve regeneration. *Neuroscience.* 2017; 340: 319–332. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.069
10. Xiang F., Wei D., Yang Y., Chi H., Yang K., Sun Y. Tissue-engineered nerve graft with tetramethylpyrazine for repair of sciatic nerve defects in rats. *Neurosci. Lett.* 2017; 638: 114–120. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.
11. Wang H., Wu J., Zhang X., Ding L., Zeng Q. Study of synergistic role of allogenic skin-derived precursor differentiated Schwann cells and heregulin-1 β in nerve regeneration with an acellular nerve allograft. *Neurochem. Int.* 2016; 97: 146–153. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.04.003
12. Nicolai E.N., Settell M.L., Knudsen B.E., McConico A.L., Gosink B.A., Trevathan J.K., Baumgart I.W., Ross E.K., Pelot N.A., Grill W.M., Gustafson K.J., Shoffstall A.J., Williams J.C., Ludwig K.A. Sources of off-target effects of vagus nerve stimulation using the helical clinical lead in domestic pigs. *J. Neural.*

- Eng. 2020; 17(4): 046017. DOI: 10.1088/1741-2552/ab9db8
13. Silveira C., Brunton E., Spendiff S., Nazarpour K. Influence of nerve cuff channel count and implantation site on the separability of afferent ENG. *J. Neural. Eng.* 2018; 15(4): 046004. DOI: 10.1088/1741-2552/aabca0
14. Werdin F., Grüssinger H., Jaminet P., Kraus A., Manoli T., Danker T., Guenther E., Haerle M., Schaller H.E., Sinis N. An improved electrophysiological method to study peripheral nerve regeneration in rats. *J. Neurosci. Methods.* 2009; 182(1): 71–77. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.05.017
15. Kent A.R., Grill W.M. Model-based analysis and design of nerve cuff electrodes for restoring bladder function by selective stimulation of the pudendal nerve. *J. Neural. Eng.* 2013; 10(3): 036010. DOI: 10.1088/1741-2560/10/3/036010
16. Chu J.U., Song K.I., Han S., Lee S.H., Kim J., Kang J.Y., Hwang D., Suh J.K., Choi K., Youn I. Improvement of signal-to-interference ratio and signal-to-noise ratio in nerve cuff electrode systems. *Physiol. Meas.* 2012; 33(6): 943–967. DOI: 10.1088/0967-3334/33/6/943
17. Sabetian P., Popovic M.R., Yoo P.B. Optimizing the design of bipolar nerve cuff electrodes for improved recording of peripheral nerve activity. *J. Neural. Eng.* 2017; 14(3): 036015. DOI: 10.1088/1741-2552/aa6407
18. Davis T.T., Day T.F., Bae H.W., Rasouli A. Femoral Neurogram Before Transpedicular Spinal Access at L4–5 Intervertebral Disk Space: A Proposed Screening Tool. *J. Spinal. Disord. Tech.* 2015; 28(7): E400–E404. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31829cc16c
19. Koh R.G.L., Zariiffa J., Jabban L., Yen S.C., Donaldson N., Metcalfe B.W. Tutorial: a guide to techniques for analysing recordings from the peripheral nervous system. *J. Neural. Eng.* 2022; 19(4). DOI: 10.1088/1741-2552/ac7d74
20. van Neck J.W., de Kool B.S., Hekking-Weijma J., Walbeehm E.T., Visser G.H., Blok J.H. Histological validation of ultrasound-guided neurography in early nerve regeneration. *Muscle. Nerve.* 2009; 40(6): 967–975. DOI: 10.1002/mus.21405
21. Tan D.W., Schiefer M.A., Keith M.W., Anderson J.R., Tyler J., Tyler D.J. A neural interface provides long-term stable natural touch perception. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(257): 257ra138. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008669
22. Horcholle-Bossavit G., Quenet B. Methods for frequency and correlation analyses of neurograms. *MethodsX.* 2021; 8: 101258. DOI: 10.1016/j.mex.2021.101258
23. Provitera V., Piscosquito G., Manganelli F., Mozzillo S., Caporaso G., Stancanelli A., Borreca I., Di Caprio G., Santoro L., Nolano M. A Model to Study Myelinated Fiber Degeneration and Regeneration in Human Skin. *Ann. Neurol.* 2020; 87(3): 456–465. DOI: 10.1002/ana.25662
24. Silverman H.A., Stiegler A., Tsaava T., Newman J., Steinberg B.E., Masi E.B., Robbiati S., Bouton C., Huerta P.T., Chavan S.S., Tracey K.J. Standardization of methods to record Vagus nerve activity in mice. *Bioelectron. Med.* 2018; 4: 3. DOI: 10.1186/s42234-018-0002-y
25. Gantsgorn E.V., Khloponin D.P., Maklyakov Yu.S. Survival analysis and spatial-frequency distribution of eeg-indices in rats' global cerebral ischemia. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017; 1(2): 43–49. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-43-49

ВКЛАД АВТОРОВ

Покровский В.М.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Арделян А.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ташу Б.С.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Арутюнян Н.А.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Щербаков О.Я.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Пилипенко С.С.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Почешхова Д.А.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Pokrovskiy V.M.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Ardelyan A.N.

Conceptualization — concept statement; statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Tashu B.S.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Arutyunyan N.A.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Sherbakov O.Y.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Pilipenko S.S.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Pocheshkova D.A.

Conceptualization — development of research objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Покровский Владимир Михайлович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3971-7848>

Арделян Александр Николаевич — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7882-2595>

Ташу Бэла Султанмуратовна — студентка 6-го курса, лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5604-422X>

Арутюнян Нанар Армоевна — ассистент кафедры нормальной анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9045-0280>

Щербаков Олег Ярославович — студент 3-го курса, лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2317-8309>

Vladimir M. Pokrovskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Normal Physiology of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3971-7848>

Alexandr N. Ardelyan — Cand. Sci. (Med.); Assistant of the Department of Normal Physiology of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7882-2595>

Bela S. Tashu — Student of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5604-422X>

Nanar A. Arutyunyan — Assistant of the Department of Normal Anatomy of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-9045-0280>

Oleg Y. Sherbakov — Student of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-2317-8309>

Пилипенко Станислав Сергеевич* — аспирант кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: miker-s@mail.com; тел.: +7 (918) 316-10-62;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8906-2990>

Почешхова Дарина Алиевна — студентка 6-го курса, лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1618-4655>

Stanislav S. Pilipenko* — graduate student of the Department of Normal Physiology of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian.

Contact information: e-mail: miker-s@mail.com; tel.: +7 (918) 316-10-62;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

<https://orcid.org/0000-0002-8906-2990>

Darina A. Pocheshkhova — Student of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1618-4655>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author