

DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-83-90

УДК [599.323.4:611.835.8–001–003.93–053]–092.9  
 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология  
 © Н. А. Щудло, Т. Н. Варсегова, М. М. Щудло, 2021



## Гистоморфометрические показатели регенерации седалищного нерва крыс после перерезки и микрохирургического шва в зависимости от возраста

Н. А. Щудло, Т. Н. Варсегова\*, М. М. Щудло

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, Россия

Влияние старения на морфофункциональные характеристики нервов и процесс их посттравматической регенерации подробно изучено, однако неизвестно, существуют ли различия нейрорегенераторных потенциалов у экспериментальных животных в юном, взрослом и зрелом возрасте.

**Цель** – оценить гистоморфометрические показатели регенерации седалищного нерва крыс после перерезки и микрохирургического шва в зависимости от возраста.

**Материал и методы.** 15 белым лабораторным крысам линии Wistar в возрасте 5–6 (юные), 8–10 (взрослые) и 12 месяцев (зрелые особи) пересекали седалищный нерв на уровне средней трети бедра микрохирургическими ножницами, затем сшивали шестью эпи-перинеуральными швами. Через 4 месяца животных эвтаназировали. Отрезки седалищных нервов дистальнее уровня швов заключали в аралдит, получали полутонкие срезы (0.5–1.0 мкм), проводили гистоморфометрические исследования. Контролем служили 13 интактных животных. В работе использовали методы непараметрической статистики.

**Результаты.** Численная плотность эндоневральных сосудов в нервах оперированных крыс была больше, чем у интактных, у зрелых особей она была значимо меньше, чем у юных и взрослых ( $p < 0.001$ ). Численная плотность ядер эндоневральных клеток у юных животных не отличалась от интактного нерва, а у взрослых и зрелых – была в четыре раза больше, чем у юных ( $p < 0.001$ ). Численная плотность регенерирующих миелинизированных нервных волокон у юных и взрослых особей не отличалась от интактного нерва, у зрелых – была увеличена в 2.5 раза ( $p < 0.001$ ). Численная плотность дегенерирующих миелинизированных волокон у юных, взрослых и зрелых оперированных крыс была больше, чем в интактной группе (в 2, 6 и 11 раз соответственно). Распределение миелинизированных волокон по диаметру во всех группах отличалось от контроля.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о значительном снижении регенераторного потенциала шванновских клеток и нейронов у взрослых и зрелых животных в сравнении с юными.

**Ключевые слова:** крысы, седалищный нерв, посттравматическая регенерация, морфология, морфометрия, возрастные различия

### Age-Dependent Histomorphometrical Values of the Sciatic Nerve Regeneration in Rats after Cutting and Microsurgical Suturing

© N. A. Shchudlo, T. N. Varsegova\*, M. M. Shchudlo, 2021

National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology &amp; Orthopedics, Kurgan, Russia

The effect of ageing on the morphofunctional features of nerves and the process of their posttraumatic regeneration has been studied in details. However, it is not known, whether there are differences of the neuroregeneration potential in the young, adult and mature experimental animals.

**The aim** of the study was to evaluate histomorphometrical parameters of the rat sciatic nerve regeneration after cutting and microsurgical suturing depending on their age.

**Materials and Methods.** The study included 15 white laboratory Wistar rats aged 5–6 (young), 8–10 (adult) and 12 months (mature). The sciatic nerve was transected at the level of the middle third of the thigh with microsurgical scissors and sutured with six epi-perineural stitches in the animals. In 4 months the animals were euthanized. Sections of sciatic nerves distal to the levels of sutures were put into araldite, semi-thin slices (0.5–1.0 mkm) were obtained for histomorphometric analysis. Thirteen intact animals were selected as control. Statistical processing was performed using nonparametric methods.

**Results.** The numerical density of endoneurial vessels in nerves of operated rats was higher than that in the intact ones, but in mature animals it was significantly lower than in young and adult ones ( $p < 0.001$ ). The numerical density of endoneurial cells nuclei in young experimental animals did not differ from that of the intact ones, but in animals from the adult and mature groups it was more than four times higher than in animals from the young group ( $p < 0.001$ ). The numerical density of regenerating myelinated nerve fibers in animals of the young and adult groups did not differ from that of the intact nerve, in animals of the mature group it increased in 2.5 times ( $p < 0.001$ ). The numerical density of degenerating myelinated fibers in the operated animals of experimental groups was higher than in the intact group (two times, six times and 11 times higher, respectively). The diameter distribution of the regenerating myelinated fibers in animals of all groups differed from that of the

intact control animals.

**Conclusions.** The data obtained demonstrate a significant decrease in the regenerative potential of Schwann cells and neurons in adult and mature animals compared with the young ones.

**Key words:** rats, sciatic nerve, posttraumatic regeneration, morphology, morphometry, age-related differences

**\*Автор для переписки:**

Варсегова Татьяна Николаевна

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, ул. Ульяновой, 6, г. Курган, 640014, Российская Федерация

**\*Corresponding author:**

Tat'yana Varsegova

National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology & Orthopedics, ul. Ul'yanovoi, 6, Kurgan, 640014, Russian Federation

E-mail: varstn@mail.ru

## Введение

В учреждениях травматолого-ортопедического профиля оперирующие хирурги сталкиваются с целым рядом осложнений, одним из которых в послеоперационном периоде является повреждение периферических нервов [3, 4]. Несмотря на значительный прогресс экспериментальных и клинических исследований в области реконструктивной хирургии нервов, полноценное восстановление их функций после анатомических перерывов достигается редко. Результаты операций на нервах зависят от срока после травмы, локализации повреждения, возраста пациента [14]. С возрастом снижается репаративный ответ шванновских клеток, нейроны накапливают липофусцин, происходят демиелинизация и утрата численности аксонов, синапсов, нарушаются ответы на ростовые факторы, снижается скорость проведения по нервам, мышечная сила и дискриминационная чувствительность [18]. По данным клинических исследований, снижение регенераторных потенциалов периферических нервов развивается задолго до пожилого и даже среднего возраста. В частности, после сшивания поврежденных нервов пальцев шансы восстановления дискриминационной чувствительности высоки у людей моложе 20 лет, но отсутствуют у тех, кому больше 40 лет [24]. По данным послеоперационного обследования 90 пациентов с повреждениями нервов верхней конечности, выявлено достоверное различие результатов в группах пациентов моложе 20 лет и старше 20 лет [17]. Хорошие результаты аутонейропластики достигаются у пациентов, чей возраст не превышает 25 лет [15]. В экспериментах на животных подробно изучено влияние старения на морфо-функциональные характеристики нервов и процесс их посттравматической регенерации [10, 20, 21, 23]. Остается неизвестным, существуют ли различия показателей нейрорегенерации в юношеском, взрослом и зрелом возрасте экспериментальных животных. Периодизация возраста лабораторных белых крыс относительно возраста человека [2], и как таковая, остается

спорной вплоть до настоящего времени [1]. Половая зрелость крыс наступает уже в возрасте полутора месяцев [12], однако костный рост продолжается до 6.5 месяцев [22], поэтому меньший календарный возраст логично считать юным, а больший – взрослым. Начиная с 12 месяцев у крыс Вистар снижена антиоксидантная активность крови [16], выражена дислипидемия [8], что позволяет более определенно, чем ранее [2] выделять календарный зрелый возраст. Данные о нейрорегенераторных потенциях соответствующих возрастных групп необходимы для улучшения трансляции биологических моделей и экспериментальных разработок в клиническую практику.

В диагностике и прогнозировании морфогенетических и патологических изменений периферических нервов решающую роль играет гистоморфометрия [6], причем методики, основанные на применении эпоксидных полутонких срезов (0.5–1.0 мкм), обладают гораздо более высоким разрешением по сравнению с более толстыми парафиновыми срезами (4.0–5.0 мкм) [9].

Цель исследования – оценить гистоморфометрические показатели регенерации седалищного нерва крыс после перерезки и наложения микрохирургического шва в зависимости от возраста.

## Материал и методы исследования

Исследование проведено на 28 белых лабораторных крысах линии Wistar мужского и женского пола (в соотношении 2:1), из которых 15 крыс составляли экспериментальные группы: «юные особи» (5–6 месяцев, масса 280–320 г; n=6), «взрослые особи» (8–10 месяцев, масса 360–420 г; n=6), «зрелые особи» (12 месяцев, масса 450–560 г; n=3) и были прооперированы. 13 интактных крыс составляли группу контроля (возрастной диапазон 9–16 месяцев – соответственно возрасту оперированных крыс на момент эвтаназии). Животных содержали в двухэтажных проволочных клетках с гладким днищем и подстилом из древесных стружек в контролируемых гигиенических условиях. Они имели свободный доступ к воде и стандартному корму. Эксперимент выполнен согласно Европейской конвенции по защите позвоночных животных, Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях и СП 2.2.1.3218-14; ГОСТу 33217-2014; ГОСТу 33215-2014. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом учреждения (протокол № 2 (57) от 17.05.18).

Перед выполнением оперативного вмешательства животным вводили внутримышечно гидрохлорид ксилазина и тилетамин / золазепам (0.8 мг и 0.4 мг на 100 г веса крысы соответственно) и состригали шерстный покров в области правого бедра и голени, затем животных переносили в операционную. После обработки кожи йодно-спиртовой настойкой осуществляли внепроекционный доступ к правому седалищному нерву на уровне средней трети бедра, пользуясь операционным микроскопом (ОРМИ-6, Germany). Нерв пересекали микрохирургическими ножницами, а затем с помощью инструментов Aescular и шовного материала 10-0 (Ethilon, Ethicon Ltd., UK) сшивали шестью эпиперинеуральными швами.

Через 4 месяца после операции животные были эвтаназированы. Оперированные и интактные седалищные нервы иссекали на уровне бедра. Тканевые образцы подвергали альдегидно-осмиевой фиксации и после проводки по стандартной методике заключали в аралдит для получения полутонких срезов (толщиной 0.5–1.0 мкм) дистальнее уровня швов. Срезы изготавливали с помощью стеклянных ножей на ультрамикротоме «Nova» LKB (Швеция), монтировали на стекла, окрашивали толудиновым синим. Микроскопию срезов и получение цифровых изображений осуществляли на фотомикроскопе «Opton» (Германия), соединенном с аппаратно-программным комплексом «DiaMorph» (Россия, Москва) при инструментальных увеличениях  $\times 500$  и  $\times 1250$  (масляная иммерсия). Для гистоморфометрического анализа использовали серии из 22–27 изображений эндоневрия большеберцовой порции каждого нерва. Учитывая выраженную вариабельность структуры нерва в различных участках площади тотального поперечного среза (как в норме, так и в процессе регенерации), ввод полей зрения производился систематически, рядами, ориентированными строго по длинной оси поперечного среза пучка нерва – так, чтобы ряды и поля в ряду не перекрывались, но была просканирована вся площадь эндоневрия. При увеличении  $\times 500$  определяли численную плотность эндоневральных кровеносных сосудов, а при  $\times 1250$  – численную плотность ядер эндоневральных клеток, миелинизированных регенерирующих и дегенерирующих нервных волокон (все значения пересчитывали на 1 мм<sup>2</sup> площади среза). В выборках из 400–500 миелинизированных волокон с каждого нерва измеряли диаметры волокон, их аксонов и толщину миелиновых оболочек.

При сравнении каждой из экспериментальных групп с контролем использовали серии изображений соответствующей по возрасту подгруппы контроля.

Статистическую обработку данных выполняли в компьютерной программе Attestat

версия 9.3.1 (разработчик И.П. Гайдышев, сертификат о регистрации в Роспатенте №2002611109). Для проверки нормальности распределения использовали критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова. С учетом значимых отличий распределения некоторых выборок от нормального табличные данные представляли в виде медиан и квартилей – Me (Q1; Q3). Для множественного сравнения экспериментальных групп использовали критерий Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения экспериментальных групп между собой и с контролем – критерии Манна–Уитни и  $\chi^2$ .

## Результаты и их обсуждение

При микроскопии полутонких срезов седалищного нерва оперированных животных в сравнении с интактными отмечали уменьшение вариативности диаметров миелинизированных волокон и повышенную частоту встречаемости ядер эндоневральных клеток – фибробластов, макрофагов, тучных клеток и, в основном, шванновских клеток в составе миелинизированных волокон (рис. 1).

Межгрупповые различия нервов оперированных крыс визуально не определялись. Применение гистоморфометрического анализа показало, что у интактных животных значения количественных показателей седалищного нерва не зависели от возраста, поэтому данные интактной группы в таблице представлены единым столбцом. Численная плотность эндоневральных сосудов в дистальном отрезке седалищного нерва у оперированных крыс больше, чем у интактных, однако в группе «зрелые особи» значение параметра значимо меньше, чем в группах «юные» и «взрослые» (табл. 1). Численная плотность ядер эндоневральных клеток в группе «юные особи» не отличалась от интактного нерва, а в группах «взрослые» и «зрелые» была в четыре и более раза больше, чем в группе «юные особи» (табл. 1). Численная плотность регенерирующих миелинизированных нервных волокон в группах «юные» и «взрослые» не отличается от интактного нерва, а в группе «зрелые особи» увеличена в 2.5 раза по сравнению с группами «юные», «взрослые» и «интактные» (табл. 1). Численная плотность дегенерирующих миелинизированных волокон у всех оперированных животных была значительно больше, чем в интактной группе (в два, шесть и 11 раз соответственно).

Медиана диаметров миелинизированных волокон в группе «юные особи» составляла 92% от значения интактного нерва (табл. 2), а в группах «взрослые» и «зрелые» – 64 и 50% соответственно. Толщина миелиновых оболочек регенерировавших нервных волокон у «юных особей» не отличалась от значения интактного нерва (табл. 2), а у

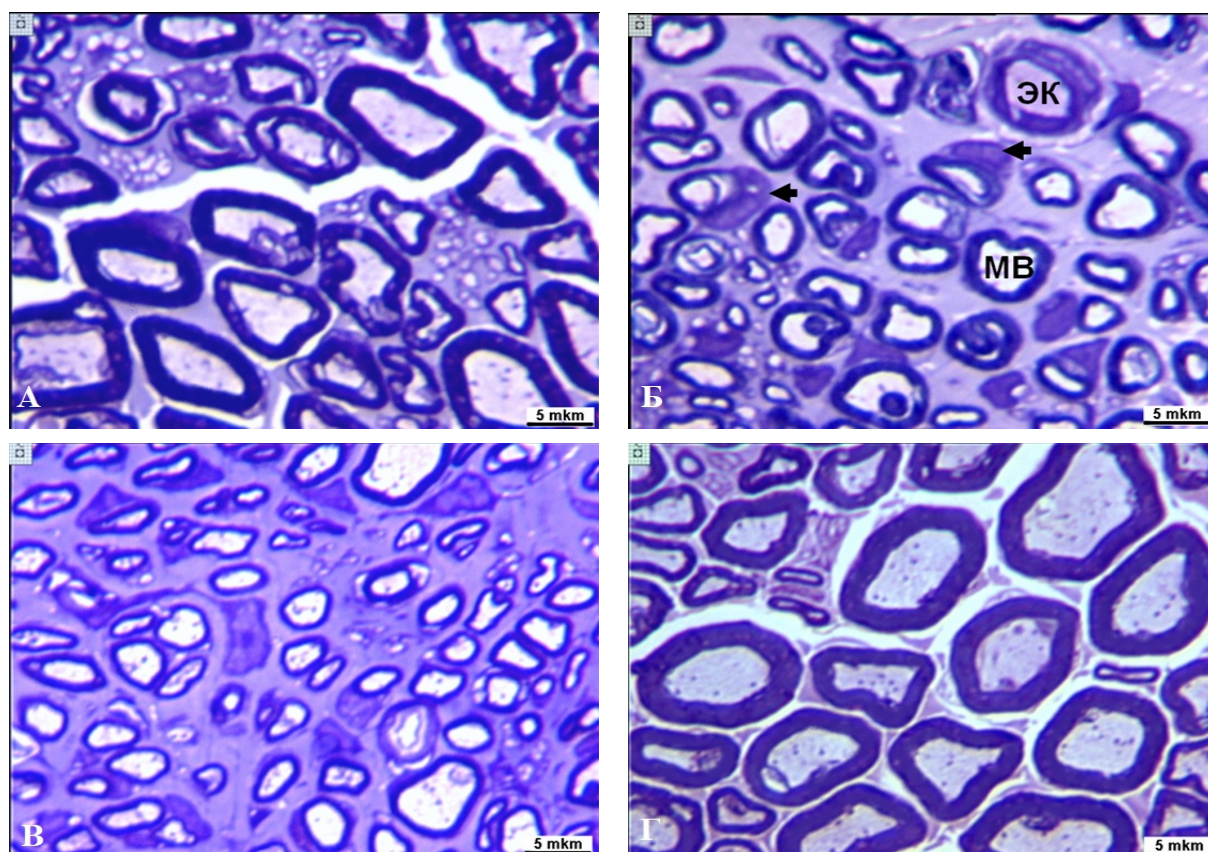


Рис. 1. Фрагменты полутонких срезов седалищного нерва: А – группа «юные особи» (возраст 5–6 месяцев), Б – «взрослые особи» (8–10 месяцев), В – «зрелые особи» (12 месяцев), Г – группа интактного контроля (9–16 месяцев). МВ – миелинизированные волокна; ЭК – эндоневральный капилляр; стрелки – шванновские клетки в составе миелинизированных волокон. Окраска толуидиновым синим; об.  $\times 100$  (масляная иммерсия), ок.  $\times 12.5$ .

Таблица 1

**Численные плотности структур седалищного нерва у экспериментальных и контрольной групп животных Ме ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )**

| Структуры                                                        | Оперированные крысы                                         |                                                          |                                                                            | Контроль (К) интактные n=13 |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                  | Группа 1 «юные особи» n=6                                   | Группа 2 «взрослые особи» n=6                            | Группа 3 «зрелые особи» n=3                                                |                             |
| Эндоневральные кровеносные сосуды (в 1 мм <sup>2</sup> )         | 250<br>(192; 280)<br>$p^{1-2-3}=0.02$<br>$p^{K-1}=0.00$     | 277<br>(180; 303)<br>$p^{K-2}=0.00$<br>$p^{1-2}=0.05$    | 170<br>(116; 215)<br>$p^{K-3}=0.00$<br>$p^{1-3}=0.00$<br>$p^{2-3}=0.00$    | 82<br>(72; 96)              |
| Ядра эндоневральных клеток (в 1 мм <sup>2</sup> )                | 1225<br>(725; 2667)<br>$p^{1-2-3}=0.02$<br>$p^{K-1}=0.15$   | 8826<br>(7186; 9823)<br>$p^{K-2}=0.00$<br>$p^{1-2}=0.00$ | 9169<br>(7883; 9928)<br>$p^{K-3}=0.00$<br>$p^{1-3}=0.00$<br>$p^{2-3}=0.03$ | 1716<br>(831; 2961)         |
| Миелинизированные нервные волокна (в тыс. на 1 мм <sup>2</sup> ) | 21<br>(19; 27)<br>$p^{1-2-3}\leq 0.01$<br>$p^{K-1}=0.00$    | 22<br>(19; 28)<br>$p^{K-2}=0.00$<br>$p^{1-2}=0.19$       | 55<br>(49; 60)<br>$p^{K-3}=0.00$<br>$p^{1-3}=0.00$<br>$p^{2-3}=0.00$       | 20<br>(16; 22)              |
| Дегенерирующие миелинизированные волокна (в 1 мм <sup>2</sup> )  | 277<br>(228; 295)<br>$p^{1-2-3}\leq 0.01$<br>$p^{K-1}=0.00$ | 786<br>(725; 865)<br>$p^{K-2}=0.00$<br>$p^{1-2}=0.00$    | 1724<br>(989; 1845)<br>$p^{K-3}=0.00$<br>$p^{1-3}=0.00$<br>$p^{2-3}=0.00$  | 109<br>(89; 170)            |

Примечание:  $p^{1-2-3}$  – уровень значимости различий групп 1, 2, 3 по критерию Краскела–Уоллиса;  $p^{1-2}$ ,  $p^{1-3}$ ,  $p^{2-3}$  – уровни значимости различий при попарном сравнении экспериментальных групп по критерию Манна–Уитни;  $p^{K-1}$ ,  $p^{K-2}$ ,  $p^{K-3}$  – уровни значимости отличий каждой из экспериментальных групп от контроля по критерию Манна–Уитни.

Таблица 2

**Размерные параметры миелинизированных волокон седалищного нерва у экспериментальных и контрольной групп животных Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)**

| Структуры                               | Оперированные крысы                                               |                                                              |                                                                                  | Контроль (К) интактные n=13 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                         | Группа 1 «юные особи» n=6                                         | Группа 2 «взрослые особи» n=6                                | Группа 3 «зрелые особи» n=3                                                      |                             |
| Диаметр миелинизированных волокон (мкм) | 5.58<br>(3.63; 7.52)<br>$p^{1-2-3} \leq 0.01$<br>$p^{K-1} = 0.00$ | 3.88<br>(3.15; 5.21)<br>$p^{K-2} = 0.00$<br>$p^{1-2} = 0.00$ | 3.03<br>(2.42; 4.12)<br>$p^{K-3} = 0.00$<br>$p^{1-3} = 0.00$<br>$p^{2-3} = 0.00$ | 6.05<br>(4.25; 8.50)        |
| Толщина миелиновых оболочек (мкм)       | 1.45<br>(0.97; 1.88)<br>$p^{1-2-3} \leq 0.01$<br>$p^{K-1} = 0.06$ | 0.85<br>(0.61; 0.97)<br>$p^{K-2} = 0.00$<br>$p^{1-2} = 0.00$ | 0.61<br>(0.48; 0.85)<br>$p^{K-3} = 0.00$<br>$p^{1-3} = 0.00$<br>$p^{2-3} = 0.00$ | 1.45<br>(0.82; 1.82)        |
| Диаметр аксонов (мкм)                   | 2.67<br>(1.70; 3.76)<br>$p^{1-2-3} \leq 0.01$<br>$p^{K-1} = 0.00$ | 2.18<br>(1.58; 3.03)<br>$p^{K-2} = 0.00$<br>$p^{1-2} = 0.00$ | 1.70<br>(1.21; 2.30)<br>$p^{K-3} = 0.00$<br>$p^{1-3} = 0.00$<br>$p^{2-3} = 0.00$ | 3.58<br>(2.60; 5.03)        |

Примечание:  $p^{1-2-3}$  – уровень значимости различий групп 1, 2, 3 по критерию Краскела–Уоллиса;  $p^{1-2}$ ,  $p^{1-3}$ ,  $p^{2-3}$  – уровни значимости различий при попарном сравнении экспериментальных групп по критерию Манна–Уитни;  $p^{K-1}$ ,  $p^{K-2}$ ,  $p^{K-3}$  – уровни значимости отличий каждой из экспериментальных групп от контроля по критерию Манна–Уитни.

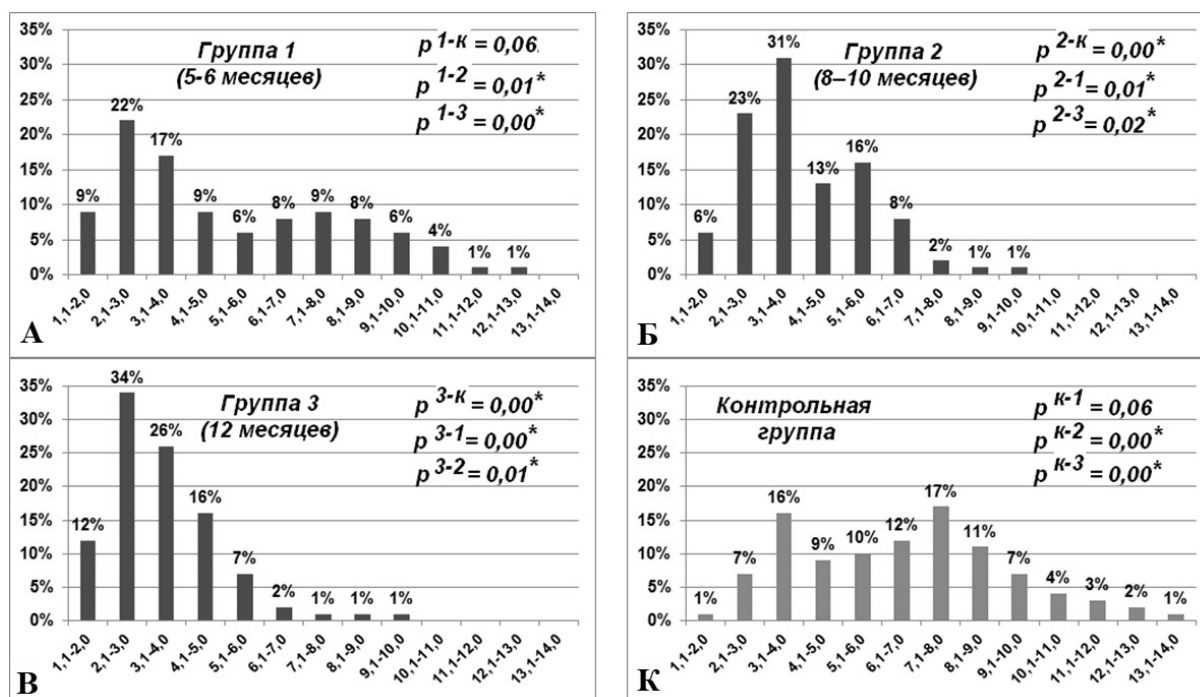


Рис. 2. Гистограммы распределения миелинизированных волокон седалищных нервов по диаметрам (мкм). А – группа 1 «юные особи», Б – группа 2 «взрослые особи», В – группа 3 «зрелые особи», К – группа интактного контроля. Ось абсцисс – диаметры волокон в мкм, ось ординат – их процентные доли в выборке. \* – различия между группами статистически значимы:  $p^{1-2}$ ,  $p^{1-3}$ ,  $p^{2-3}$  – уровни значимости отличий при попарном сравнении экспериментальных групп по критерию  $\chi^2$ ;  $p^{K-1}$ ,  $p^{K-2}$ ,  $p^{K-3}$  – уровни значимости отличий каждой из экспериментальных групп от контроля по критерию  $\chi^2$ .

«взрослых» и «зрелых» медианы составляла 59 и 42% от его значения соответственно. Медианы диаметров аксонов у «юных», «взрослых» и «зрелых особей» составляли 75, 61 и 47% от значения интактного нерва соответственно (табл. 2).

Гистограммы распределения миелинизированных волокон по диаметру во всех группах оперированных крыс отличались от интактных (рис. 2). Наиболее приближенный к интактному нерву вид имела гистограмма в группе «юные особи» (рис. 2А): распределение бимодальное, однако наиболее высокий пик – первый – располагался во втором классе, а не в третьем. В группе «взрослые особи» распределение также бимодальное (рис. 2Б), однако в отличие от интактного нерва пики не в третьем и седьмом, а в третьем и пятом классах. В группе «зрелые особи» распределение было унимодальным и, также как у «взрослых особей», количество классов уменьшено до 9 (рис. 2В). При проверке статистической гипотезы о значимости различий по соотношению мелких (диаметром до 5 мкм) и крупных (более 5 мкм) миелинизированных волокон с помощью критерия  $\chi^2$  установлено, что только группа «юные особи» значимо не отличалась от интактного нерва (рис. 2).

Проведенные ранее другими авторами [5] электрофизиологические исследования на крысах показали, что возраст от одного до 10 месяцев на момент повреждения нерва не влиял на степень прорастания регенерирующих нервных волокон сквозь зону повреждения в дистальный отрезок и на степень восстановления функционирующих кожных рецепторов, а в возрасте двух недель показатели регенерации были хуже. Эти данные не соответствуют результатам многочисленных клинических обследований, в которых установлено, что результаты лечения повреждений крупных нервов у совершеннолетних и взрослых людей хуже, чем у детей [7].

В большинстве исследований на грызунах в качестве взрослых используются животные в возрасте от 6 до 20 недель (от полутора до пяти месяцев) [12]; поскольку в этом возрастном диапазоне многие процессы развития продолжаются, это может привести к снижению научной валидности результатов.

В нашем исследовании впервые проведено сравнение гистоморфометрических показателей посттравматической регенерации седалищного нерва в трех возрастных группах крыс – 5–6 месяцев (юные особи), 8–10 месяцев (взрослые особи) и 12 месяцев (зрелые особи) на момент повреждения нерва.

По данным других авторов [19], регрессивные изменения большеберцового нерва (основной ветви седалищного нерва) у крыс линии Вистар были отмечены в возрасте 22.5 месяцев по сравнению с возрастом

5 месяцев – это позволяет считать, что в сформированные нами экспериментальные группы не входили старые животные.

Проведенный нами сравнительный анализ гистоморфометрических показателей регенерации седалищного нерва крыс экспериментальных групп после перерезки и микрохирургического шва показал, что наилучшими регенераторными потенциями обладают нервы крыс 5–6-месячного возраста. Статистически значимое увеличение численной плотности дегенерирующих миелинизированных волокон, а также меньшие размерные параметры регенерирующих миелинизированных волокон в более старших возрастных группах свидетельствуют о снижении регенераторных потенциалов нейронов, а увеличение численной плотности ядер эндоневральных клеток, среди которых преобладают клетки шванновских оболочек нервных волокон, свидетельствует о более коротких интернодальных сегментах, а значит и о низкодифференцированном статусе шванновских клеток. Это согласуется с данными других авторов о снижении пластичности и адаптивности шванновских клеток регенерирующего нерва в старшем возрасте [13]. Еще более выраженная разница выше перечисленных количественных параметров наблюдается у животных самой старшей возрастной группы в сравнении с младшими; более чем двукратное снижение васкуляризации эндоневрия и увеличение численной плотности регенерирующих миелинизированных волокон с уменьшением их размерных параметров вероятно связано с атрофией эндоневрия и более выраженной кластеризацией регенерирующих волокон.

По данным других авторов [11], восстановление среднего диаметра регенерирующих миелинизированных волокон коррелирует с восстановлением скорости проведения по двигательным волокнам – несмотря на то, что регенерирующий нерв содержит множество мелких непроводящих волокон. В нашем исследовании восстановление среднего диаметра миелинизированных регенерирующих волокон выявлено только в группе юных животных, но даже у них гистограмма распределения миелинизированных волокон по диаметру отличалась от интактного контроля.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о значительном снижении регенераторного потенциала шванновских клеток и нейронов у взрослых и зрелых животных в сравнении с юными. Для повышения валидности научных разработок по оптимизации нейрорегенерации необходимо учитывать календарный возраст экспериментальных животных, а также

данные расширенного гистоморфометрического анализа регенерирующего нерва.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы / References

1. Абрашова Т.В., Гушчин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева А.И., Соколова А.П., и др. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: ЛЕМА; 2013 [Abrashova TV, Gushchin YaA, Kovaleva MA, Rybakova AV, Selezneva AI, Sokolova AP, i dr. Spravochnik. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh. SPB.: LEMA; 2013] (in Russian).
2. Махинько В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс. Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. 1975;308–26 [Makhin'ko VI, Nikitin VN. Konstanty rosta i funktsional'nye periody razvitiya v postnatal'noi zhizni belykh kryss. Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy voznrastnogo razvitiya. 1975;308–26] (in Russian)
3. Межчерягина И.А., Мухтяев С.В., Россик О.С., Григорович К.А., Хомченко М.В., Митина Ю.Л. Нейропатия седалищного нерва у пациентки после эндопротезирования по поводу врожденного вывиха головки бедра (клинический случай из практики). Гений ортопедии. 2014; 3:82–8 [Meshcheriagina IA, Mukhtiaev SV, Rossik OS, Grigorovich KA, Khomchenkov MV, Mitina IuL. Sciatic nerve neuropathy in a female patient after arthroplasty for congenital femoral head dislocation (a case report). Genij Ortopedii. 2014; 3:82–8] (in Russian).
4. Семенкин О.М., Измалков С.Н., Братийчук А.Н., Солопихина Э.Б., Балаклеец С.В., Богданова М.А., и др. Результаты оперативного лечения пациентов с синдромом запястного канала в зависимости от степени выраженности заболевания. Гений ортопедии. 2021;27(1):24–31 [Semenkin OM, Izmalkov SN, Bratiichuk AN, Solopikhina EB, Balakleets SV, Bogdanova MA, et al. Results of surgical treatment of patients with carpal tunnel syndrome depending on the severity of the disease. Genij Ortopedii. 2021 Feb;27(1):24–31]. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-24-31 (in Russian).
5. Bharali LAM, Lisney SJW. Success of regeneration of peripheral nerve axons in rats after injury at different postnatal ages. Journal of the Neurological Sciences. 1990 Dec;100(1-2):203–10. doi: 10.1016/0022-510x(90)90034-k.
6. Bilego Neto AP da C, Silveira FBC, Rodrigues da Silva GA, Sanada LS, Fazan VPS. Reproducibility in Nerve Morphometry: Comparison between Methods and among Observers. BioMed Research International. 2013;2013:1–7. doi: 10.1155/2013/682849.
7. Costales JR, Socolovsky M, Sánchez Lázaro JA, Álvarez García R. Peripheral nerve injuries in the pediatric population: a review of the literature. Part I: traumatic nerve injuries. Child's Nervous System. 2018 Sep 13;35(1):29–35. doi: 10.1007/s00381-018-3974-8.
8. Ghezzi AC, Cambri LT, Botezelli JD, Ribeiro C, Dalia RA, de Mello MAR. Metabolic syndrome markers in wistar rats of different ages. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2012 Apr 27;4(1):16. doi: 10.1186/1758-5996-4-16.
9. Ghnenis AB, Czaikowski RE, Zhang ZJ, Bushman JS. Toluidine Blue Staining of Resin-Embedded Sections for Evaluation of Peripheral Nerve Morphology. Journal of Visualized Experiments. 2018 Jul 3;(137):58031. doi: 10.3791/58031.
10. Giorgetti E, Obrecht M, Ronco M, Panesar M, Lambert C, Accart N, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Biomarker in Rodent Peripheral Nerve Injury Models Reveals an Age-Related Impairment of Nerve Regeneration. Scientific Reports. 2019 Sep 18;9(1). doi: 10.1038/s41598-019-49850-2.
11. Ikeda M, Oka Y. The relationship between nerve conduction velocity and fiber morphology during peripheral nerve regeneration. Brain and Behavior. 2012 Jun 4;2(4):382–90.
12. Jackson SJ, Andrews N, Ball D, Bellantuono I, Gray J, Hachoumi L, et al. Does age matter? The impact of rodent age on study outcomes. Laboratory Animals. 2017 Apr 1;51(2):160–9. doi: 10.1177/0023677216653984.
13. Jessen KR, Mirsky R. The Success and Failure of the Schwann Cell Response to Nerve Injury. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2019 Feb 11;13. doi: 10.3389/fncel.2019.00033.
14. Kaiser R, Ullas G, Hauránek P, Homolková H, Miletin J, Tichá P, Sukop A. Current concepts in peripheral nerve injury repair. Acta Chir Plast. 2017;Fall;59(2):85–91.
15. Kuffler DP, Foy C. Restoration of Neurological Function Following Peripheral Nerve Trauma. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Mar 6;21(5):1808. doi: 10.3390/ijms21051808.
16. Kumar D, Rizvi SI. Age-Dependent Paraoxonase 1 (PON1) Activity and LDL Oxidation in Wistar Rats during Their Entire Lifespan. The Scientific World Journal. 2014;2014:1–6. doi: 10.1155/2014/538049.
17. Lohmeyer JA, Sommer B, Siemers F, Mailänder P. Nerve Injuries of the Upper Extremity—Expected Outcome and Clinical Examination. Plastic Surgical Nursing. 2009 Apr;29(2):88–93. doi: 10.1097/01.PSN.0000356867.18220.73.
18. Roh DS, Panayi AC, Bhasin S, Orgill DP, Sinha I. Implications of Aging in Plastic Surgery. Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open. 2019 Jan 1;7(1):e2085. doi: 10.1097/GOX.0000000000002085.
19. Sakita M, Murakami S, Fujino H. Age-related morphological regression of myelinated fibers and capillary architecture of distal peripheral nerves in rats. BMC Neuroscience. 2016 Jun 24;17(1). doi: 10.1186/s12868-016-0277-4.
20. Scheib J, Höke A. Impaired regeneration in aged nerves: Clearing out the old to make way for the new. Experimental Neurology. 2016 Oct;284(Pt A):79–83. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.07.010.
21. Verdú E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. Journal of the peripheral nervous system: JPNS. 2000 Dec 1;5(4):191–208. doi: 10.1046/j.1529-8027.2000.00026.x.

22. Walker KVR, Kember NF. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia II. Measurements during ageing. Cell Proliferation. 1972 Sep;5(5):409–19. doi: 10.1111/j.1365-2184.1972.tb00379.x.
23. Wang Y-J, Zhou C-J, Shi Q, Smith N, Li T-F. Aging Delays the Regeneration Process following Sciatic Nerve Injury in Rats. Journal of Neurotrauma. 2007 May;24(5):885–94. doi: 10.1089/neu.2006.0156.
24. Young L, Wray RC, Weeks PM. A Randomized Prospective Comparison of Fascicular and Epineural Digital Nerve Repairs. Plastic and Reconstructive Surgery. 1981 Jul;68(1):89–92. doi: 10.1097/00006534-198107000-00018.

---

Поступила в редакцию 22.04.2021

Принята в печать 27.08.2021

Received 22.04.2021

Accepted 27.08.2021

---

Для цитирования: Щудло Н.А., Варсегова Т.Н., Щудло М.М. Гистоморфометрические показатели регенерации седалищного нерва крыс после перерезки и микрохирургического шва в зависимости от возраста. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10(3): 83–90. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-83-90

For citation: Shchudlo N.A., Varsegova T.N., Shchudlo M.M. Age-Dependent Histomorphometrical Values of the Sciatic Nerve Regeneration in Rats after Cutting and Microsurgical Suturing. Journal of Anatomy and Histopathology. 2021; 10(3): 83–90. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-83-90

---