

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**АХМАДУДИНОВ АХМАДУДИН МАГОМЕДОВИЧ**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРВИЧНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ  
ОПЕРАЦИЙ НА МЫШЕЧНЫХ ВЕТВЯХ ЛИЦЕВОГО НЕРВА С  
ДИАСТАЗОМ МЕЖДУ ПОВРЕЖДЕННЫМИ КОНЦАМИ, ПРИ ТРАВМАХ  
И ВЫНУЖДЕННЫХ РЕЗЕКЦИЯХ СПОСОБОМ ТУБУЛИЗАЦИИ  
(экспериментальное исследование)**

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Доктор медицинских наук, профессор  
**Ибрагимов Танка Ибрагимович**

Махачкала – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
<b>ГЛАВА 1 ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ХИРУРГИИ</b>	
<b>ЛИЦЕВОГО ПАРАЛИЧА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b>	<b>23</b>
1.1. Актуальность вопросов восстановительных операций при повреждении ветвей лицевого нерва.....	23
1.2. Последствия нарушения функции мимической мускулатуры .....	27
1.3. Способы восстановительных операций при денервации мимической мускулатуры.....	29
1.4. Возможность влияния на регенерацию нервов .....	41
<b>Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>47</b>
2.1. Общая характеристика исследования .....	47
2.2. Выбор экспериментальных животных .....	48
2.3. Методы исследования .....	49
2.3.1. Хирургическая техника и моделирование повреждения .....	49
2.3.2. Оценка функционального состояния .....	51
2.3.3. Морфологические и морфометрические методы .....	52
2.3.4. Биомеханическая оценка кондуитов .....	53
2.3.5. Статистическая обработка результатов .....	54
<b>ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>56</b>
3.1. Топографо-анатомические и функциональные исследования с целью выявления подходящих для создания модели повреждения мышечных ветвей лицевого нерва с диастазом между концами и разработка оптимального доступа к ним .....	56
3.2. Сопоставимые экспериментальные исследования использования различных, доступных кондуитов для тубулизации ветвей лицевого нерва и результаты их использования.....	71

3.3. Экспериментальные исследования определения оптимальных критериев подбора доступных проводников для тубулизации ветвей лицевого нерва .....	76
3.4 Экспериментальное исследование влияния различных сред в кондуите на регенерацию ветвей лицевого нерва .....	83
3.5 Экспериментальная разработка и апробирование модифицированной конструкции проводника для направленной регенерации нервов .....	100
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	117
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	135

## ВВЕДЕНИЕ

Мимика имеет важное значение в выражении эмоционального состояния человека и выполняет множество функций благодаря иннервации лицевым нервом, который отвечает за движения мышц лица. Тройничный и лицевой нервы, иннервирующие область лица, представляют собой важную взаимодополняющую структуру, где двигательные волокна лицевого нерва сочетаются с чувствительными тройничного и парасимпатическими волокнами, входящими в состав промежуточного нерва. Такое строение дает возможность лицевому нерву выполнять большой спектр функций, что делает его важным в повседневной жизни человека.

Одной из важных задач ветвей лицевого нерва является иннервация мимических мышц. Это имеет значимость для физиологических процессов челюстно-лицевой области. Мимические мышцы также участвуют в формировании пищевого комка при приеме пищи, а также влияют на речь и в общем на произношение слов. Мимические мышцы, движимые лицевым нервом, играют значимую при разговоре, позволяя человеку не только произносить слова, но и управлять интонацией в зависимости от настроения и контекста.

Мимика человека кроме выполнения физиологических функций, имеет важное значение в социальной жизни. Она является своего рода индикатором внутреннего, эмоционального состояния человека, позволяя окружающим видеть, что испытывает собеседник в данный момент – гнев, радость, удовольствие или огорчение. Даже когда человек в спокойном состоянии, его мимика находится в определенном физиологическом тоне, обеспечивая произвольное выражение его состояния и настроения. Это делает мимику основным инструментом невербального общения, способным передать информацию даже без использования слов. [9, 10, 85, 141]. Также важно отметить, что движения мимики человека могут быть как произвольными,

создаваемые при намеренном создании гримасы, так и спонтанными, проявляющимися в ответ на эмоциональные и физические состояния.

Следует обратить внимание, что нарушения проводимости тройничного или лицевого нерва могут иметь серьезные, прогрессирующие со временем последствия как для физиологических функций, так и для психологического и даже психического состояния людей с данной патологией. Утрата способности управлять мимикой приводит к функциональным нарушениям воспроизведения движений лица, которые проявляются в затруднениях при приеме пищи и в формировании звуков и слов. Возникающие в результате этих нарушений эстетические изменения, могут негативно сказаться на самооценке таких людей и их взаимодействии в обществе. Психологическая нагрузка, возникающая в связи с утратой одного из важнейших способов коммуникации и самовыражения в обществе, может сильно ухудшить качество жизни индивида. Данные аспекты отображены многими исследованиями и подчеркивают важность сохранения функции лицевого нерва и адекватной медицинской помощи в данной области [100, 122, 124, 159, 169, 172, 177, 190].

Психологическое исследование, проведенное в Канаде в Университете Макгилла на взрослом населении, продемонстрировало, что пациенты, столкнувшиеся с односторонним лицевым параличом, готовы пожертвовать до восьми лет своей жизни ради полного восстановления мимики. Более того, 21% готовы были бы согласиться на хирургическое вмешательство даже с риском для жизни, для устранения данной патологии [173].

Результаты данного исследования ещё раз подчеркивают важность функции мимики для качества жизни и психоэмоционального состояния человека, а также показывают готовность индивидов принимать серьезные риски в стремлении к восстановлению утраченных функций. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и разработки эффективных методов

лечения лицевого паралича, учитывающих как физиологические, так и психологические аспекты.

В мирное время травмы лица встречаются примерно из расчета 0,3 случая на 1000 человек, большая доля из них, порядка 88,2 % приходится на переломы, а мягкие ткани повреждаются в 9,9% [7].

Статистика повреждений двигательных ветвей лицевого нерва, которая всё время меняется не в лучшую сторону, говорит о том, что данные имеющиеся на сегодняшний день могут быть не совсем актуальны. Это несоответствие связано с прогрессирующе растущем количестве автомобилей и другого транспорта, что, как следствие, приводит к росту числа дорожно - транспортных происшествий, с человеческими травмами. Кроме этого, усугубляющим фактором, способствующим увеличению случаев повреждения лицевого нерва или его ветвей, являются участвовавшие локальные военные конфликты. Все эти обстоятельства еще раз подчеркивают необходимость постоянного обновления статистических данных и проведения дальнейших исследований, направленных на изучение причин, механизмов возникновения и последствий травматических повреждений лицевого нерва в современных реалиях.

Актуальным на сегодняшний день является и высказывание Пирогова Н.И. что – «любая война – это эпидемия травм», данное утверждение становится особенно актуальным в свете происходящих и на сегодняшний день военных конфликтов. Для нашей страны эта проблема приобретает особую значимость в контексте широкомасштабной специальной военной операции, в ходе которой ожидается увеличение числа травм, связанных с повреждением боковой поверхности лица и лицевого нерва. Учитывая текущие реалии, можно предположить, что количество таких повреждений будет расти пропорционально общему числу травм, возникающих в результате боевых действий.

Кроме того, как указывают авторы, выездные мероприятия с целью изучения организации системы оказания медицинской помощи по профилю «челюстно-лицевая хирургия» выявили, что во многих субъектах РФ имеется кадровый дефицит – челюстно-лицевыми хирургами, территориальная диспропорция и низкая укомплектованность медицинских учреждений врачами данной специальности, что негативно сказывается на качестве, безопасности и доступности данной хирургической деятельности [33].

Причины дисфункции лицевого нерва разнообразны и могут включать воспалительные состояния, аутоиммунные и гранулематозные заболевания, травмы, инфекционные процессы, а также доброкачественные и злокачественные новообразования [116].

В большинстве случаев единственным способом для возвращения пациента к полноценной жизни является хирургическое вмешательство.

Основной задачей современной хирургии в лечении данной патологии является восстановление синхронности движений поврежденной стороны лица со здоровой и сохранение симметрии в покое.

Успешность лечебного результата может быть достигнута только при условии учета всех этих аспектов.

Следует также отметить, что временной фактор играет ключевую роль в выборе метода хирургического лечения. Исследования показывают, что восстановление лицевого нерва с помощью нейропластических методик операций наиболее эффективно, при проведении в первые 18 месяцев после повреждения лицевого нерва. Это связано с тем, что с течением времени происходит реорганизация тканей, при которой происходят необратимые дегенеративные изменения в мимических мышцах, значительно снижающие эффективность хирургических вмешательств.

В случаях приобретенного лицевого паралича, давность которого составляет менее 2 лет, наиболее эффективным методом лечения является выполнение нейропластики. В то же время, при врожденном или приобретенном лицевом параличе давностью более 2 лет предпочтительным подходом становится мионейропластика [3, 79, 92, 134, 162].

Таким образом хирургическое лечение травматических повреждений лицевого нерва в ранние сроки имеет важное значение для повышения эффективности медицинской помощи и улучшения его качества, что подчеркивает необходимость интеграции новых технологий и методов в клиническую практику.

Внедрение разработанных нами методов и технических решений в практику хирургического лечения данной патологии представляется крайне необходимым. Это позволит повысить эффективность хирургических вмешательств и улучшить исходы для пациентов, страдающих от травматических повреждений лицевого нерва.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблема восстановления целостности и функции лицевого нерва при его повреждениях имеет многолетнюю историю изучения. К настоящему времени накоплен значительный объем знаний, касающихся как фундаментальных механизмов дегенерации и регенерации периферических нервов, так и прикладных аспектов хирургической коррекции лицевого паралича.

Фундаментальные основы процессов валлеровской дегенерации и аксонального роста были заложены в работах таких исследователей, как Jessen K.R., Mirsky R. [136], Napoli I. [157]. Изучению роли шванновских клеток и гуморальных факторов в регенерации посвящены труды Voerboom A. [98] и Wang J. [192]. Эти исследования создали теоретическую базу для понимания

процессов, происходящих в поврежденном нерве, и возможностей воздействия на них.

Вопросы клиники, диагностики и систематизации последствий повреждений лицевого нерва подробно освещены в работах отечественных [39, 40, 41, 42, 43, 44, 61, 62, 85] и зарубежных авторов [116, 120, 121, 122, 123]. Ими детально описаны функциональные, эстетические и психосоциальные последствия паралича мимической мускулатуры, что подчеркивает необходимость активного хирургического лечения.

Хирургические методы коррекции лицевого паралича разрабатывались многими школами. Значительный вклад в развитие методов реиннервации с использованием нервов-доноров (подъязычного, жевательного) внесли Terzis J.K. [181, 182], Biglioli F. [96], Klebus M. [143]. Методики статической и динамической коррекции мягких тканей лица разрабатывали Неробеев А.И. [40, 41], Поляков А.П. [63], а также зарубежные хирурги Graillon N. [118], Demar M. [103]. Вопросы применения аутонервных трансплантатов и аллотрансплантатов для замещения дефектов освещены в работах Ну М. [131], Izquierdo J.C. [132], Салихова К.С. [68].

Однако, несмотря на обилие работ, посвященных методам реконструкции, проблема создания оптимальных условий для направленной регенерации самого поврежденного нерва при наличии диастаза разработана недостаточно. Исследования в области тубулизации нервов, представленные в работах [37, 71, 72, 73, 148], а также в публикациях, посвященных созданию биоинженерных кондуитов [58, 165, 166], выполнены преимущественно на нервах конечностей в условиях отсроченных вмешательств. Вопросы адаптации метода тубулизации к специфике подвижной зоны лица, требующей особых механических свойств кондуита, ранее системно не изучались.

Анализ доступной литературы показывает, что до настоящего времени отсутствуют четкие, научно обоснованные количественные критерии подбора проводников для ветвей лицевого нерва. Не решена проблема повторного оперативного вмешательства для удаления синтетического кондуита после завершения регенерации. Не определены оптимальные, простые и доступные способы стимуляции аксоногенеза внутри кондуита, которые могли бы быть использованы в условиях срочных и неотложных первично-восстановительных операций.

Таким образом, степень разработанности темы исследования характеризуется наличием фундаментальных знаний о процессах нейрорегенерации и богатого арсенала хирургических методов, но при этом отсутствием целостного, научно обоснованного подхода к направленной регенерации ветвей лицевого нерва при диастазе в условиях первично-восстановительных операций. Это определило цель и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность восстановления мышечных ветвей лицевого нерва при диастазе в эксперименте путем разработки и обоснования применения усовершенствованного метода тубулизации и оптимизации внутриканальной среды при первично-восстановительных операциях.

### **Задачи исследования**

1. Изучить топографо-анатомические и функциональные особенности мышечных ветвей лицевого нерва крыс, разработать технику оперативного доступа к мышечным ветвям лицевого нерва через единый разрез для

минимизации травматичности доступа и создать адекватную экспериментальную модель их повреждения с диастазом между концами.

2. Оценить эффективность тубулизации с использованием различных типов кондуитов для направленной регенерации поврежденных мышечных ветвей лицевого нерва и определить оптимальный проводник.

3. Создать извлекаемый кондуит, адаптированный к топографо-анатомическим особенностям зоны повреждения, для эффективной тубулизации и защиты зоны аксоногенеза.

4. Исследовать влияние различных сред в кондуите на аксоногенез при тубулизации для выявления наиболее эффективного и доступного варианта, способствующего восстановлению функций нерва.

### **Методология и методы исследования**

1. Экспериментальное моделирование повреждения мышечных ветвей лицевого нерва на 82 крысах линии Wistar с созданием диастаза 10 мм.

2. Топографо-анатомическое препарирование с измерением длины, диаметра и проекции щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва.

3. Биомеханические испытания синтетических кондуитов с определением сопротивляемости просвета (СП, г) и модуля эластичности (ЭП, кПа).

4. Морфологические и морфометрические исследования с изготовлением гистологических препаратов, окраской гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону и толуидиновым синим, измерением длины проросших аксонов.

5. Функциональная оценка регенерации с использованием визуального контроля движений мимической мускулатуры и провокационных проб (тактильных, термических).

6. Статистический анализ полученных результатов с применением пакетов программ Statistica 10.0 и SPSS 22.0 (критерии Стьюдента, Манна-Уитни, ANOVA,  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, корреляционный анализ).

7. Патентный поиск и анализ научной литературы по проблеме хирургического лечения повреждений лицевого нерва.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная экспериментальная модель паралича мимических мышц с диастазом нервов, создаваемая путем одномоментного пересечения щечной и краевой нижнечелюстной ветвей единым доступом, адекватно воспроизводит клиническую картину травматического повреждения основных ветвей лицевого нерва и является валидной платформой для тестирования методов направленной регенерации. Модель учитывает вариантную анатомию и наличие перекрестной иннервации, что обеспечивает объективность и воспроизводимость получаемых результатов.

2. Тубулизация с использованием синтетических кондуитов, подобранных на основе объективных критериев (сопротивление просвета 200–250 г, модуль эластичности 8,66–13,9 кПа), обеспечивает направленный аксоногенез в 100% случаев и является эффективным методом восстановления целостности нерва при диастазе. Выведенные параметры экспериментального исследования критически значимы для подвижной анатомической зоны лица, так как гарантируют сохранение просвета и синхронизацию с движениями окружающих тканей.

3. Заполнение просвета кондуита аутоплазмой в эксперименте ускоряет регенерацию аксонов на 50 – 60% (до 1,6 мм / сутки), что является доступным и эффективным способом стимуляции восстановительных процессов (Патент № RU 2700258 С1). В отличие от цельной крови, которая образует сгустки

препятствующие росту аксонов, аутоплазма создает оптимальную микросреду, обеспечивая более раннюю иннервацию мимических мышц и улучшая функциональные результаты.

4. Применение съемной конструкции кондуита (Патент № RU 2376650 С1) позволяет не только обеспечить направленную регенерацию, но и исключить необходимость повторной операции для его удаления, а также создает возможность для послеоперационного введения стимуляторов. Разработанное инструментальное обеспечение — зажим-стабилизатор (Патент № RU 214521 U1) — облегчает имплантацию конструкции и повышает точность хирургических манипуляций.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые всесторонне исследованы топографо-анатомические и функциональные особенности мышечных ветвей лицевого нерва крыс, на основании которых разработана адекватная экспериментальная модель их травмы с дефектом между концами. Модель учитывает вариантную анатомию и наличие перекрестной иннервации, что позволяет получать объективную и воспроизводимую картину последствий повреждения ветвей лицевого нерва в динамике послеоперационного периода. Детально изучены изменения в различные сроки, что создает основу для дальнейших исследований регенерации нервов

2. Разработан и экспериментально апробирован усовершенствованный способ тубулизации, позволяющий эффективно восстанавливать функции мышечных ветвей лицевого нерва при диастазах между концами в ходе первично-восстановительных операций боковой области лица по поводу травм и вынужденных резекций. Новизна способа заключается в комплексном подходе,

включающем оптимизацию доступа, подбор кондуита и создание благоприятной среды для аксоногенеза.

3. В сравнительном аспекте в условиях эксперимента впервые исследованы различные варианты доступных кондуитов для тубулизации мышечных ветвей лицевого нерва с диастазом между поврежденными концами. Выявлены, статистически обоснованы критерии для подбора оптимальных проводников, такие как сопротивление просвета (СП) 200–250 г и модуль эластичности (ЭП) 8,66–13,9 кПа. Установлено что проводники с данными параметрами обеспечивают сохранение просвета и синхронизацию с движениями окружающих тканей, и это критически важно для подвижной зоны лица. Доказана неэффективность для данных целей ауто-сосудистых трансплантатов.

4. В развитие ранее разработанного технического решения (Патент № RU 2376650C1) впервые в настоящем исследовании проведена комплексная экспериментальная апробация данной конструкции, но уже с оптимальными параметрами кондуита на разработанной экспериментальной модели. Доказана высокая эффективность в обеспечении направленной регенерации, защите нерва после удаления кондуита, подтверждена возможность его удаления без повторного хирургического вмешательства. Новизна этого этапа работы заключается в наличии убедительных морфологических и функциональных доказательств состоятельности предложенного метода, а также в разработке и внедрении инструментального сопровождения – зажимом-стабилизатором (Патент № RU 214521 U1), облегчающим имплантацию кондуита.

5. Путем сопоставимых исследований впервые изучено влияние создания депо различных доступных сред в проводнике на аксоногенез поврежденных нервов. Выявлены относительно лучшие результаты при применении аутоплазмы и разработан способ ее применения в кондуите (Патент

№ RU 2700258 C1). В отличие от использования цельной крови, которая образует сгустки и препятствует росту аксонов, аутоплазма создает оптимальную среду, ускоряющую регенерацию на 50–60%. Статистически доказано, что скорость роста аксонов при использовании аутоплазмы достигает 1,5–1,6 мм/сутки против 1,0 мм/сутки в контроле.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

1. Применение разработанного нами способа тубулизации мышечных ветвей лицевого нерва в рамках первично-восстановительных операций боковой области лица, связанных с травмами и вынужденными резекциями, обеспечит возможность восстановления функций лицевого нерва в более короткие сроки. Данный метод основывается на использовании современных материалов и технологий, которые способствуют созданию оптимальных условий для регенерации нервных тканей. Это является ключевым аспектом, поскольку восстановление функции нерва непосредственно связано с качеством и быстротой реабилитации пациентов, что, в свою очередь, влияет на качество их жизни.

2. Применение предложенной нами съемной конструкции кондуита (патент № RU2376650C1) при тубулизации мышечных ветвей лицевого нерва позволяет создать оптимальные условия для эффективной регенерации нерва. Данное устройство надежно защищает зону аксоногенеза, что имеет важное значение для успешного восстановления поврежденных волокон. Благодаря этой конструкции удастся избежать повторных хирургических вмешательств для извлечения кондуита, благодаря чему снижаются операционные риски и сокращается длительность госпитализации пациента. Соответственно, ускоряется и улучшается реабилитация мимической мускулатуры.

3. Применение в практике кондуита с депо ауто-плазмы в его просвете по разработанной нами методике способствует совершению нейровосстановительных способов операций (Патент №RU2700258C1). Данное нововведение способствует ускорению роста аксонов регенерирующих нервов, что обеспечивает более раннее функциональное восстановление мимических мышц и мимики в целом.

4. Закономерности, выявленные в восстановительных процессах двигательных ветвей лицевого нерва, описанных в ходе экспериментального исследования, аналогичны восстановительным процессам в периферических нервах конечностей. Это говорит об универсальности наших выводов и допускает рекомендацию предложенных нами технических решений для более широкого применения. Открывает двери для будущих исследований в других областях, которые, по нашему мнению, смогут не только подтвердить эффективность предложенных решений, но и дать толчок для развития новых подходов в хирургии нервов.

Исходя из этого можно полагать что результаты нашего экспериментального исследования имеют как теоретическую, так и большую практическую значимость и могут служить основой при разработках новых методов своевременного лечения пациентов с травмами лицевого нерва или его отдельных ветвей. Дальнейшие исследования и клинические испытания в этом направлении с применением наших нововведений могут быть усовершенствованы и адаптированы, под другие нервы лица, что позволит существенно повысить уровень медицинской помощи в данной области.

Внедрение разработанных нами экспериментальных методик в клиническую практику создаст условия для улучшения качества жизни пациентов с травмами лицевого нерва и возможно, станет основой для

дальнейших инноваций в восстановительной хирургии нервов как лица, так и других областей.

### **Апробация результатов диссертационного исследования**

Основные положения и результаты диссертационной работы изложены и обсуждены на:

1. Научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Абдулмалика Османовича Махачева. (15 декабря -2022г., Махачкала).

2. Международной научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения пациентов с заболеваниями слюнных желез», посвященная 60-летию стоматологического факультета ДГМУ и 80-летию победы в Великой Отечественной войне. (30 мая 2025 г., Махачкала).

3. Межкафедральном заседании кафедр пропедевтики ортопедической стоматологии, кафедра ортопедической стоматологии и гнатологии, кафедра пропедевтики хирургической стоматологии, кафедра челюстно-лицевой хирургии и травматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, научно-методический отдел научно-организационного направления ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» (Протокол №6 от 22 января 2026)

Апробация диссертации проведена на межкафедральном заседании кафедр: оперативной хирургии с топографической анатомией, хирургической стоматологии и челюстно–лицевой хирургии с усовершенствованием врачей, ортопедической стоматологии, терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №2 от 27 февраля 2026).

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертационного исследования включены в программу кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, при проведении практических занятий и лекций по темам: операции на нервах; операции на лицевом отделе головы.

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал в планировании исследования, постановке цели и задач, подборе и анализе отечественной и зарубежной литературы по проблеме хирургического лечения повреждений лицевого нерва. Диссертантом самостоятельно проведены все экспериментальные исследования на 82 лабораторных крысах линии Wistar, включая, анестезиологическое обеспечение, выполнение микрохирургических вмешательств и послеоперационное наблюдение за животными.

Автором лично выполнены препаровки с измерением параметров щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва, проведены биомеханические испытания синтетических кондуитов с определением сопротивляемости просвета и модуля эластичности. Диссертантом осуществлено 80 опытов по изучению влияния различных сред на скорость аксоногенеза и 10 опытов по апробации разработанной съемной конструкции кондуита.

Автором проведен забор экспериментального материала для морфологических исследований, выполнена статистическая обработка полученных данных с использованием пакетов программ Statistica 10.0 и SPSS 22.0. Диссертантом лично проанализировано и обобщено 203 литературных источников, изучено 120 гистологических препаратов, выполнено 124 измерений длины проросших аксонов.

Автор самостоятельно подготовил публикации по теме диссертации, включая 3 статьи в журналах перечня ВАК, 2 патента на изобретение и 1 патент на полезную модель. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации базируются на результатах собственных исследований автора. Диссертант лично участвовал в апробации результатов исследования на всероссийских и международных научно-практических конференциях.

### **Степень достоверности полученных результатов исследования**

Все научные положения и выводы данной диссертации основаны на результатах проведенных исследований, которые подтверждены тщательным анализом и корректной статистической обработкой первичных данных. Объем проведенных экспериментальных исследований, а также применение современных методов, считаются достаточными для формирования научно обоснованных выводов. Фактический материал исследования полностью соответствует первичной документации и первоисточникам в полном объеме, что служит подтверждением достоверности представленных результатов.

Использование адекватных современных методик, обработка полученной информации одномерного и многомерного статистического анализа, позволяющей осуществить коррекцию оцениваемых параметров и вносить вправки в отношении действия влияющих факторов.

### **Связь работы с научными программами**

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения РФ (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России). Восстановительные операции на мышечных ветвях лицевого нерва. Диссертационная работа соответствует инициативному плану НИР ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, выполнена в рамках комплексной темы кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии «Совершенствование восстановительных операций на нервах».

### Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 научных работ из них: 3 научных публикации в издании, рекомендованном ВАК Минобрнауки РФ, получены 2 патента на изобретение, 1 патент на полезную модель.

1. Ибрагимов, Т.И. Тубулизация ветвей лицевого нерва / Т.И. Ибрагимов, М.Г. Ахмадудинов, А.М. Ахмадудинов, Г.М. Патахов // Вестник Дагестанской государственной академии. – 2016. – Т. 21. – № 4. – С. 37-40.

2. Ахмадудинов, А.М. Новый способ восстановления целостности ветвей поврежденного лицевого нерва / А.М. Ахмадудинов, Г.М. Патахов // Сборник конференций НИЦ Социосфера. – Прага, 2017. – № 23. – С. 79-81.

3. Ахмадудинов, М.Г. Восстановление ветвей лицевого нерва способом направленной регенерации после удаления опухоли слюнных желез / М.Г. Ахмадудинов, А.М. Ахмадудинов, Г.М. Патахов, Х.А. Ордашев, А.К. Шахбанов // Вестник Дагестанской государственной академии. – 2021. – Т. 41. – № 4. – С. 41-44.

4. Ахмадудинов, А.М. Опыт восстановления ветвей лицевого нерва после удаления опухолей слюнных желез / А.М. Ахмадудинов, М.Г. Ахмадудинов, Г.М. Патахов, Х.А. Ордашев, А.К. Шахбанов // Современные тренды в хирургии :

материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2022. – С. 8-10.

5. Патахов, Г.М. Повреждения лицевого нерва и его ветвей при операциях на околоушной слюнной железе / Г.М. Патахов, А.М. Ахмадудинов, М.Г. Ахмадудинов, И.Г. Киблаев, Г.С. Рагимов // Новые технологии в оториноларингологии : материалы Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения Расула Гамзатова. – Махачкала, 2023. – С. 243-247.

6. Ахмадудинов, М.Г. Операции на лицевом нерве: современные подходы и тенденции / М.Г. Ахмадудинов, А.-К.Г. Гусейнов, А.М. Ахмадудинов, Г.М. Патахов, Х.А. Ордашев // Инновации в педагогике и хирургии : материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию организации кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ (1934–2024). – Махачкала, 2024. – С. 40-43.

7. Ибрагимов, Т.И. Усовершенствованная методика направленной регенерации ветвей лицевого нерва с использованием модифицированной конструкции синтетического проводника / Т.И. Ибрагимов, О.О. Янушевич, А.М. Ахмадудинов, Э.А. Базикян // Стоматология для всех. – 2025. – № 4 (113). – С. 4-7.

8. **Патент на изобретение № 2376650 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, RU 2376650 С1 2009.12.20.** Заявка № 2008129918 от 21.07.2008. Способ направленной регенерации мышечных ветвей лицевого нерва в эксперименте / А.М. Ахмадудинов, М.Г. Ахмадудинов. – Патентообладатель: ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия».

9. **Патент на изобретение № 2700258 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/04, RU 2700258 С1 2019.09.13.** Заявка № 2018117255 от 08.05.2018. Способ стимуляции регенерации мышечных ветвей лицевого нерва в эксперименте

/ *А.М. Ахмадудинов*, М.Г. Ахмадудинов, Г.М. Патахов. – Патентообладатель: ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

10. **Патент на полезную модель № 214521 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/122, RU 214521 U1 2022.11.01.** Заявка № 2022114619 от 30.05.2022. Зажим-стабилизатор полутрубчатых элементов проводника-кондуита для направленной регенерации нерва / *А.М. Ахмадудинов*, М.Г. Ахмадудинов, Г.М. Патахов. – Патентообладатель: ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав: обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных экспериментальных исследований, обсуждение результатов экспериментальных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 203 источника из них отечественных – 89, зарубежных - 114. Работа иллюстрирована 8 таблицами, 33 рисунками. Диссертация оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

## **ГЛАВА 1 ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ХИРУРГИИ ЛИЦЕВОГО ПАРАЛИЧА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1 Актуальность вопроса восстановительных операций при повреждении ветвей лицевого нерва**

По показателям ВОЗ повреждения и заболевания лицевого нерва занимают первое место среди черепных нервов, второе среди патологии периферической нервной системы, среди них больные в возрасте от 10 до 30 лет составляют 60–70 % [9, 39, 127].

Поражения встречаются в равной степени среди мужчин и женщин, её показатели в разных странах варьируют от 8 до 240 больных на 100000 населения, [8, 69, 153].

Частота возникновения транзиторных лицевых параличей после операций на околоушных слюнных железах составляет, по данным разных авторов, от 10,2 до 53,5%, а частота постоянных параличей мимической мускулатуры после этих операций– от 2,6 до 14,5% [2, 108].

Одной из значимых и не редких причин намеренной, в силу своей жизненной необходимости, травмы экстракраниального отдела лицевого нерва занимает ятрогенный фактор.

Ещё 1996 году Шургая Ц.М. исследуя 77 больных с посттравматическими лицевыми параличами выявила, что у 50,6% пациентов причиной являлась операционная травма, тогда как огнестрельные повреждения составили 16,9%, механические травмы 15,6%, авто-травмы 10,4% и родовые 6,5%, такое соотношение автор объясняет значительным увеличением количества клиник, занимающихся хирургией околоушной железы, операциями на боковой поверхности лица, особенно косметического характера и отсутствием интраоперационного мониторинга за лицевым нервом.

Высокая частота ятрогенных повреждений лицевого нерва связана со сложностью топографии области их расположения, поэтому возможно их повреждение, при рассечении, коагуляции, попадании в шов, сдавление зажимом, гематомой или вовлечение в рубцовый процесс. В связи с этим, постоянное совершенствование знаний топографии данной области снизит частоту этих осложнений.

Египетскими учеными, метаанализом 44 публикаций из 17 стран, установлено, что основной причиной ятрогенных повреждений лицевого нерва являются операции в околоушной области - 49,5%, резекция опухолей - 23,5%, отоларингологические операции - 22,8%. Причем в большинстве случаев встречаются у взрослых, чаще у женщин, реже у мужчин. Проявление признаков лицевого паралича имело отсроченное начало в 61,7%, немедленное в 32,7% [200].

Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости показывает неуклонный рост статистики, составляющий порядка 2% прироста в год [119].

Основным методом лечения злокачественных новообразований слюнных желез считается хирургическое вмешательство [83], при которых скелетировать и сохранить целостность лицевого нерва удастся не всегда.

К неизбежным послеоперационным лицевым параличам относятся также случаи, когда с целью обеспечения радикальности операции, возникает необходимость иссечения нерва в связи с вовлечением его в опухолевый процесс окружающих тканей. [61, 85].

Кроме того, злокачественные опухоли оболочек самих периферических участков нервов, относящиеся к саркомам, могут развиваться из клеток оболочек. Такие опухоли имеют довольно агрессивные показатели роста и неблагоприятный исход. А также могут развиваться путем озлокачествления шванномы, нейрофибромы или ганглионевромы [31].

Последствия длительно сохраняющейся дисфункции нерва и мимических мышц, после операций удаления опухолей слюнных желез индивидуальны и зависят от размеров и локализации опухоли, взаимоотношений структур опухоли и ветвей лицевого нерва, предшествующих оперативных вмешательств и консервативных лечений, объема и травматичности операции, возраста пациента. Не редки случаи, когда уже через 1,5–2,0 месяца от начала заболевания дисфункция нерва осложняется контрактурой мимических мышц, а через 12 месяцев происходят необратимые изменения вследствие дегенерации аксонов, что значительно ухудшает качество жизни пациентов [83].

Зачастую после проведения тотальной паротидэктомии, во многих онкологических центрах, реабилитация, направленная на устранение посттравматического пареза мимических мышц основана, только на медикаментозной терапии [16].

Оценки Международного агентства по изучению рака, рассчитанные на основе наиболее полных и достоверных данных о ситуации в странах в 2022 г., свидетельствуют о росте бремени онкологических заболеваний.

Другими причинами повреждения лицевого нерва или его ветвей могут быть открытые и закрытые травмы челюстно-лицевой области, которые имеют стойкую тенденцию к росту в связи с увеличением общего травматизма [34]. Известны случаи одонтогенного поражения лицевого нерва [27].

При таких вмешательствах, как эндопротезирование височно-нижнечелюстного сустава, дискотомия, различных способов артроцентезов ВНЧС, хирургических лечениях слюннокаменной болезни, создании дренажных систем при флегмонах в том числе и одонтогенного происхождения, доступы как правило осуществляется через зону расположения ветвей лицевого нерва [32, 35, 48, 49, 75, 86]. Аналогичная проблема существует и при оперативных вмешательствах на нижней челюсти [12]. Следовательно эти разрезы несут

некую опасность ятрогенного повреждения лицевого нерва, что должны учитывать при выполнении доступа к ВНЧС. Сохранять функциональную целостность лицевого нерва является критическим фактором при выполнении такого типа операций.

Височная и скуловая ветви лицевого нерва особенно подвержены риску повреждения во время операции на ВНЧС. Опасность травмы этих ветвей лицевого нерва во время подобных операций связана с тем, что они лежат в месте слияния поверхностной фасции, височной фасции и надкостницы и могут быть повреждены при их рассечении. Чрезмерная или грубая ретракция при операциях на ВНЧС вызывает сжатие или растяжение нервных волокон, может привести к нейропраксии;

Повреждение ветвей лицевого нерва также может быть вызвано непреднамеренным вовлечением в швы во время их наложения, раздавливанием зажимами, особенно во время возникновения сильного кровотечения. Масштабный отек или образование гематомы также могут стать причиной временной дисфункции лицевого нерва. [114].

Постоянный рост числа автомобилей способствует увеличению количества дорожно-транспортных происшествий. Технологические конструкции, станки и механизмы, используемые во многих отраслях, также могут стать причиной травм.

Все эти факторы приводят к росту как общего уровня травматизации, так и специфической травматизации, включая повреждения лицевого нерва, что подчеркивает актуальность данной проблемы.

Развитие хирургических технологий, внедрение операционных микроскопов и нейромониторинга в ход операций безусловно способствуют положительной динамике в снижении частоты ятрогенных повреждений

лицевого нерва. Тем не менее, частота таких травм остается достаточно высокой, что вызывает широкий интерес среди хирургов к этой патологии.

## **1.2. Последствия нарушения функции мимической мускулатуры**

На основе анализа литературных данных и собственных исследований, авторы обобщили и систематизировали основные симптомы и тесты при односторонней потере функции лицевого нерва, которые проявляются на пораженной стороне и отмечаются: сглаживанием горизонтальных кожных складок лба, опущением брови, расширением глазной щели, ослаблением или отсутствием мигания, уменьшением носового отверстия, сглаживанием носогубной складки, отвисанием щеки, смещением кончика носа в здоровую сторону, опущением угла рта и перетягиванием его в здоровую сторону. Кроме того, ему не удастся наморщить лоб, полностью сомкнуть веки, глазная щель остается открытой, а глазное яблоко поворачивается кверху и кнаружи, открывая полосу склеры. Даже при сильном зажмуривании ресницы полностью не перекрывают глазную щель, не удастся нахмурить брови, при оскале зубов угол рта на больной стороне не оттягивается, а остается заостренным. Больной не может выпятить губы, сложить их в трубочку, при попытке свистнуть рот на пораженной стороне раскрывается в виде щели. Затрудняется произношение губных звуков, надувание щек. Нарушается акт жевания, так как пищевой комок застревает между щекой и деснами, при жевании больной часто прикусывает щеку и губу, жидкая пища не редко выливается из угла рта. Отмечается слабость подкожной мышцы шеи, выявляемая противодействием наклону головы вперед при широко открытом рте [37, 83].

Степень выраженности и преобладания тех или иных симптомов, сроки их появления могут различаться и зависят от множества факторов. По-видимому,

немаловажную роль при этом играют топографо-анатомические, индивидуальные и варианты особенности лицевого нерва.

Дополнительными симптомами паралича мимических мышц являются, расстройство вкуса, слуха, слюнообразования, речи, дыхания, глотания. Может развиваться нейропаралитический кератит из-за лагофтальма и нарушения слезоотделения, что приводит к рубцеванию роговицы вплоть до потери зрения.

Возникающий косметический дефект лица, в известной степени препятствующий обычному контакту больного с окружающими, приносит ему тяжелые переживания. В связи с этим возникает психологическая травма у пациента, он считает себя не полноценным, это способствует развитию психоэмоциональных реакций вплоть до невротического развития личности [124, 169, 172, 190].

Появление психологических расстройств у больного, страдающего от возникновения косметического дефекта лица, несомненно, усугубляет проявление патологии, делает течение менее предсказуемым. Лицевой паралич является «катастрофой» для больного. Поражение лицевого нерва наносит пострадавшему тяжелую психологическую травму, снижая качество его жизни [24]. Нередко больного и хирурга не удовлетворяет результат операции, неоправданные надежды на исход вмешательства усугубляют, итак, подавленное состояние пациента [122, 123]. Часто основной причиной обращения пациентов за медицинской помощью становится именно психосоциальная дисфункция [127].

Установлено, что длительная денервация мимических мышц (более 12 месяцев) приводит к утрате их генетической памяти, необратимым изменениям в мышечной ткани, которая постепенно замещается фиброзной, жировой и соединительной [44, 85]. В результате этого во время приема пищи, разговоре и даже в состоянии покоя происходит неравномерное распределение нагрузки на

различные группы мышц челюстно-лицевой области. Постоянная асимметрия в работе мышц, отражается и на функционале височно-нижнечелюстных суставов, вызывая в них патологические изменения, которые со временем влекут за собой нарушения окклюзионных соотношений зубных рядов, повышенную стираемость и уязвимость зубов.

Кроме того, у пациентов в чьей профессиональной деятельности не маловажное значение имеет внешний вид и поставленная речь (журналисты, учителя, корреспонденты, актеры, дикторы), появление данного дефекта может стать причиной потери работы.

Нарушение функции лицевого нерва не только влияет на внешний вид лица, но и приводит к серьезным нарушениям адаптации пациента в социальном, психологическом и экономическом аспектах его жизни [18, 19].

### **1.3. Способы восстановительных операций при денервации мимической мускулатуры**

К хирургическому лечению патологии лицевого нерва прибегают при исчерпании возможностей консервативных способов [81].

Старания современных исследователей при хирургическом лечении этой патологии направлены на стремление возможности реализации полноценной реабилитации пациентов функциональном и социальном планах [21, 22].

На эффективность результативности восстановительных операций на нервах также влияют следующие технические моменты, которые следует учесть при любых вмешательствах по поводу их повреждения:

1. Рассечение или иссечение нерва должно производиться очень острым лезвием и желательно это делать одним проведением. Иссечение конца нерва другими инструментами вызывает микроразмножения, которые в определенной мере ухудшают условия для аксоногенеза.

2. Отсечение концов нервов до здорового участка. Несомненно актуален, принцип экономного иссечения с целью сохранения максимальной длины, но при этом также немаловажно добиться появления блестящей мелкозернистой поверхности и точечного кровотечения на срезе нерва.

3. Необходимо оставлять небольшой зазор в пределах 0,5-1мм между сшиваемыми концами, даже при периневральных швах с использованием микрохирургической техники и операционного микроскопа. Плотное сшивание приводит к сдавлению концов между собой, что приводит к затруднению прорастания аксонов центрального конца в соответствующие оболочки периферического, оставшиеся после антероградной дегенерации.

4. Обязательная изоляция зоны шва или вставки между концами нервов от будущего рубца мягких тканей операционной раны. Не соблюдение этого момента чревато развитием симптома «подёргивания нерва» при каждом движении мягких тканей в этой зоне, со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Несомненно, при планировании и подготовке к операции необходимо учитывать общее и психологическое состояние больного, возраст, настрой, клиническую симптоматику, наличие сопутствующих патологий и их тяжесть.

Наиболее эффективным способом восстановления функции лицевого нерва при повреждении его периферической части остается восстановление его целостности путем прямой нейрорафии, с использованием технических достижений и усовершенствованием методики операций в наиболее ранние сроки [161], в идеале в течение 72 часов после травмы до завершения валлеровской дегенерации [91].

Многие авторы, схожи во мнениях, что сроки хирургического лечения, после проведения которого можно рассчитывать на максимальное восстановление функции нервов, являются первые 2 месяца после их повреждения [17, 40, 101, 138].

Но при возникновении значительного дефекта между поврежденными концами пользоваться этим методом невозможно [66].

Актуальные при этом варианты хирургического решения этой проблемы можно разделить на несколько групп:

**Первая группа** – паллиативные, корригирующие операции, при необратимой денервации мимических мышц. Применяется в тех случаях, когда теряется актуальность нейропластики и методы направлены на коррекцию структур лица.

Для этих целей применяют: динамическое подвешивание парализованных тканей лица (мышечная пластика); статическое подвешивание парализованных тканей лица с применением различных материалов; кинетическое подвешивание (подвешивание парализованных тканей к венечному отростку нижней челюсти); корригирующие операции (миотомия, нервотомия на здоровой стороне, пластика мягкими тканями) [41, 63, 79, 84, 163], ботулинтотоксин для коррекции лицевого паралича [178].

Одни хирурги для этих целей по-прежнему применяют сухожильные или фасциальные полоски широкой фасции бедра [118].

Другие специалисты для статического подвешивания мимических мышц использовали различные протезы.

Так, например, автор одной из методик, описывает значительное повышение эффективности проводимых хирургических вмешательств лечения больных с параличами мимических мышц лица, при применении для статического подвешивания тонкопрофильные ткани из никелида титана. Многочисленные поры в данных нитях усиливают пропитываемость материала биологическими жидкостями, что позволяет оптимально интегрироваться в ткани реципиентной зоны. Стабильный результат хирургического вмешательства, на длительный срок

обеспечивает большая площадь соприкосновения поверхностью и отсутствие резорбции материала. [80, 84].

При деформациях, птозах, дефектах мягких тканей лица, применяются вариации реконструктивно-пластических операций, в которых после иссечения рубцов или интактных тканей, дефекты устраняются перемещением мягких тканей по типу «скольжения» или сложными многослойными лоскутами на питающей их ножке [13].

Проводились экспериментальные работы, в которых, после статического подвешивания вводился биоматериал серии «Аллоплант», для образования в месте межмышечного контракта более рыхлого соединительно-тканного регенерата, позволяющего беспрепятственно прорасти сосудам и нервам аксонам из жевательной в парализованную мимическую мышцу. Предложены и методики паллиативных корригирующих операций на мимических мышцах. Так, например для миопластики было предложено использовать: мышцу короткого разгибателя пальцев стопы [5, 90, 130], тонкую мышцу иннервируемую жевательным нервом [97, 99, 162, 191], лоскут грудино-подъязычной мышцы [175, 188], переднее брюшко двубрюшной мышцы [185], переднюю зубчатую мышцу [171], трансплантацию сухожилия височной мышцы внутриротовым и подкожным доступом [105]. Описан способ объемной одноэтапной операции с использованием двухмышечной реконструкции при параличе лица с использованием лоскутов широчайшей мышцы спины и передней зубчатой мышцы, которые были реиннервированы посредством трансплантации участков грудоспинного и длинного грудного нерва [152].

Также для лечения синкинезии предлагают невротомию [93, 94]. Удовлетворительный исход паллиативных и корригирующих операций, а также их эффективность в большинстве случаев оказывалась кратковременной. Причиной этому служит частое прорезывание применяемых нитей, смещение

подвешиваемых конструкций, образование вокруг конструкций фиброзной капсулы, ухудшение их эластичности, резорбция использованных тканей. Частое осложнение в виде гнойных процессов в послеоперационном периоде также способствуют прорезыванию швов. Кроме того, в соответствии с законом земного тяготения, действующего преимущественно в вертикальном направлении, все подвешенные материалы имеют тенденцию к сползанию вниз [110].

**Во вторую группу** можно объединить – оперативные вмешательства, направленные на реиннервацию периферических отрезков лицевого нерва нервами донорами. Эти хирургические методы имеют давнюю историю и многократно совершенствовались различными вариациями [80].

Изначально для реиннервации лицевого нерва был предложен подъязычный и языкоглоточный нервы.

Анастомоз подъязычного нерва с лицевым, который был введен [189]. Этот классический анастомоз лицевого нерва с подъязычным приводит к гемиглоссальной атрофии. В попытках предотвратить данное осложнение и улучшить качество жизни, эта техника претерпела несколько модификаций [167]. Однако полного решения этой проблемы достичь не удалось, кроме того, сохранилась достаточно высокая травматичность этих модификаций.

Позднее, реиннервация мимических мышц была выполнена с использованием добавочного нерва. Были также, разработаны способы соединения с блуждающим, диафрагмальным и другими нервами. Однако, забор этих нервов приводил к серьезным функциональным нарушениям таким как: изменение речи, судороги во время приёма пищи особенно при глотании, содружественные движения при движении плеча, асимметрия диафрагмы, улыбка при жевании [144], а также нарушение чувствительности, связанной с изъятием нерва [110, 111, 154].

При всех способах полное или частичное изъятие нерва донора или ауто-трансплантата кроме травматичности имеет серьезные последствия в зоне их иннервации. Поэтому, значительная часть этих методик, не имея для современной медицины значимой ценности осталась в качестве исторического экскурса [112].

Лицевой нерв стал первым нервом, на котором была предпринята попытка реиннервации, заключающаяся в сшивании периферического отрезка лицевого нерва с центральным отрезком другого, двигательного нерва.

Для этих целей апробированы следующие нервы: жевательный нерв [23, 24, 42, 43, 44, 96, 117, 143, 156, 164, 165, 170, 180, 187, 193, 199]; подъязычно-лицевой анастомоз [45, 47, 102, 113, 120, 121, 125, 158, 174, 181, 182]; большой ушной нерв [195].

Также предложены многие модификации способов формирования анастомозов; сочетания использования различных нервов [28, 49, 56, 60, 80, 106, 107, 149, 179, 186].

Предложены и апробированы способы поперечной пластики, созданием тоннелей в различных областях лица, кросс-пластика и другие способы использования здоровой стороны [4, 95, 133, 134, 135, 140, 146, 151, 155, 198].

Интересные исследования предложенных методик различной пластики с использованием нескольких нервов доноров, которые направлены на минимизацию синхронных движений мимических мышц; использование не целиком нервного ствола, а определенной его части [128].

Эти операции не восстанавливают адекватную подвижность мимической мускулатуры, но дают положительный эффект в сохранении относительной симметрии сторон в покое, предупреждают атрофию мышечной ткани. Очевидными недостатками данных методик является большая травматичность оперативных вмешательств и частичная или полная потеря функции нерва донора [150].

В последнее десятилетие появились сообщения об использовании в качестве доноров для реиннервации двигательных нервов близкого регионарного расположения, ограниченных челюстно-лицевой областью. Вместе с тем, при реиннервации мимической мускулатуры, следует учитывать не только регионарное расположение и сопутствующий ущерб донорской области, но и регенеративную способность донорского материала, для достижения оптимального результата лечения.

Обобщая вышеизложенное следует отметить, что все предложенные способы реиннервации мимических мышц другими нервами донорами имеют ряд недостатков:

1. Повышенная операционная травматичность, обусловленная выделением нерва донора и лицевого нерва.
2. Неврологические последствия в связи с пересечением нерва донора;
3. Синкинезии и функциональные последствия, обусловленные основной функцией нерва донора.
4. Несопоставимо высокая степень травматичности вмешательства с отдаленными результатами.

Поэтому для решения этой актуальной проблемы поиски на наш взгляд должны быть направлены на создание условий для восстановления самих лицевых нервов.

Таким образом, высокая распространённость заболевания, а также связанные с ним функциональные ограничения, влекущие за собой психологическую травму и социальную дезориентацию пациента, остро характеризуют значимость проблемы лицевого паралича. В то время, как недостаточная эффективность существующих методов хирургического лечения определяет актуальность и практическое значение разработки новых подходов к лечению этой патологии [203].

**Третья группа** – удлинение концов нерва при диастазах путем вытяжения для осуществления прямой нейрорафии.

Экспериментально установлено что при минимальном удлинении путем натяжения концов нерва для устранения диастаза между поврежденными концами, менее чем 5% мобилизованных концов внутривольный кровоток в сшиваемых концах не снижается. При вытягивании их на 5-10% появляются первые признаки повреждения тканей, в связи со снижением внутривольного кровотока уже на 50% что приводит к развитию внутривольной невромы. Натяжение концов нервов более чем на 11% приводит к прекращению внутривольного кровообращения [78]. Даже мобилизация концов пересеченного нерва на протяжении 10 см в обоих направлениях незначительно способствует уменьшению диастаза, в среднем всего на 1,5 см. [15].

При этом увеличение объема хирургического вмешательства существенно повышает операционные риски и восстановительный период [70].

Как известно, даже легкое подтягивание концов крупных нервов для иссечения при ампутациях конечностей приводит к нарушению функции оставшейся части нерва, трофическими и функциональными последствиями для мягких тканей культи. Что касается сравнительно тонких мышечных ветвей лицевого нерва, то применение даже дозированной тракции для устранения диастаза вызывает серьезные сомнения относительно безопасности такой манипуляции, без последующих негативных морфологических последствий для нерва.

**Четвертая группа** – замещение различными трансплантатами, дефектов между поврежденными концами нервов при диастазах и невозможности прямой нейрорафии.

Следует отметить, что в попытке восстановить нарушенные функции поврежденных нервов исследователями испытаны различные подходы. В

частности, исследование возможности использования на больных аутотрансплантатов при дефектах между концами нерва.

Апробированы способы использования алло-трансплантатов, вставок из свободных аутотрансплантатов икроножных и других нервов, как в отдельных методиках, так и в сочетании с дифференцированной реиннервацией нервами-донорами на различных уровнях, что минимизирует синхронность сокращения мимических мышц. [5, 68, 131, 132, 160, 164, 183, 184].

Резекция интактного нерва с целью использования его сегмента в качестве ауто-нервной вставки неизбежно приводит к нарушению иннервации в области распределения его ветвей. Степень потери иннервации в донорской зоне при таких операциях всегда прогнозируема, тогда как эффективность восстановления иннервации в реципиентной зоне непредсказуема [20, 104].

Предложены методики использования алло-трансплантатов, обработанных различными способами [131], а также в сочетании со стромальными клетками костного мозга под воздействием низкодозного ультракоротковолнового излучения [164].

Однако по мнению самих авторов этих методик, результаты были не всегда удовлетворительными и не сопоставимы с травматичностью вмешательства, поэтому поиски и усовершенствования в этом направлении продолжаются.

### **Пятая группа – Миопластика**

Большим шагом вперед было внедрение в практику методики свободного переноса мышечных единиц с дальнейшей их реваскуляризацией и реиннервацией. По мнению многих исследователей трансплантация различных мышц вместе с сосудами и нервами позволяют более полно восстановить функцию мышц при благоприятном исходе вмешательства [39].

Впервые данную методику предложил Harii K в 1976 году. Из нескольких мышц наиболее подходящей для пересадки на лицо автор посчитал нежную мышцу [126].

Со временем было предложено использование и других мышц: малой грудной, передней зубчатой, тонкой, широчайшей мышцы спины [134]. Предлагая данные методики, авторы опирались на различные параметры такие как хирургическая анатомия мышц, длина нерва, а также длина и диаметр сосудов.

Предложены сложные современные микрохирургические методы, позволяющие трансплантировать отдаленные мышцы.

Относительно хорошие результаты миопластики показало, использование лоскута височной мышцы при стойких лицевых параличах, что способствует значительному достижению косметических целей и улучшению жевательной функции на стороне паралича [105].

Однако процент стойких благоприятных исходов данных операций в отдаленные сроки наблюдения низкий, сами операции травматичны, и как отмечают сами же авторы, пересаженные мышцы довольно часто подвергаются рубцовому перерождению.

**Шестая группа** – направленная регенерация нервов, при наличии дефекта между поврежденными концами. Эти операции представляются наиболее перспективными, при повреждениях экстракраниальных отделов лицевого нерва и его ветвей с диастазами между концами. Их целью является, создание условий для постепенного прорастания аксонов из проксимального конца по гладкостенному проводнику в дистальный методом тубулизации.

По утверждению Н.В. Пахомовой [62] обязательными условиями для выполнения данных методик являются: 1) сохранное жизнеспособное ядро лицевого нерва; 2) способность проксимального нервного сегмента к регенерации;

3) наличие дистального сегмента лицевого нерва, через который аксон будет регенерировать в сторону денервированной мышцы

В качестве вариантов для тубулизации предпринимались попытки использования как биологически инертных материалов- силиконовые трубочки [59], футляры из миллпоровых фильтров и полимерных пленок, многослойных спиралевидных кондуитов, так и футляров из естественных тканей «мезотелиальных футляров», хитозановых проводников [147], гетерографов из очина птичьего пера [72], формирование трубки из мембраны яичной скорлупы [145], венозных и артериальных имплантатов [73, 148], соединительнотканых проводников [197].

Так реиннервируя язык, проксимальный конец поврежденного язычного нерва помещали в просвет интактной язычной артерии. Восстановление функции органа авторами расценивалось как результат восстановления реиннервации нервом, регенерирующим по сосуду, однако не было представлено морфологического подтверждения этого.

Заслуживают внимания попытки добиться направленной регенерации нервных волокон в просвете имплантированного сосуда [82]. Однако, как следует из приведенных данных, в преобладающем большинстве случаев регенерирующие волокна в составе нервов не достигали иннервируемых органов по причине развития воспалительного процесса, или наличия на пути роста осевых цилиндров какого-то препятствия.

В попытках создания условий восстановления целостности поврежденных нервов, известен плетеный трубчатый имплантат для восстановления целостности нерва, состоящий из рассасывающихся волокон полиглактина или хитозана. Автор объединяет нити полимера в пучки, которые в последующем сплетают вокруг цилиндра для получения полого плетеного трубчатого имплантата для регенерации

нерва. Гибкая плетеная структура имплантата, соединяется с концами поврежденного нерва путем сшивания [166].

Недостатком способа является использование полимера полилактина 910, продуктами деструкции которого являются гликолевая и молочная кислоты, избыточное количество которых в организме человека вызывает местное снижение рН среды, что приводит к нарушению ферментативных процессов и ухудшению регенерации тканей. Хитозан лишен подобного недостатка, но получаемые из него волокна имеют прочность недостаточную для переработки в плетеное трубчатое изделие [58].

Далее авторами был предложен трубчатый имплантат из плетенных биосовместимых не рассасывающихся поливинилиденфторидных мононитей. В его просвете находился сплошной стеклянный стержень, вокруг которого осуществлялось предварительное плетение данных нитей. Диаметр волокна составлял 0,09 мм, плотность вязания по длине столбика 2–3 петель/см и 8–9 петель/см вдоль петельного ряда. Имплантировали проводник отступив 1,5-2,0 см от краев поврежденного нерва. Через 3–4 недели авторы проводили повторное оперативное вмешательство для извлечения стеклянного стержня. Целью данного метода являлось формирование канала с гладкой поверхностью, после которой в её просвет подшивались подрезанные концы дистального и проксимального концов поврежденного нерва. По словам авторов, данный способ позволяет путем создания условий для направленного роста снизить риск послеоперационных рецидивов и осложнений проксимального конца нерва, при дефекте участка нерва более 2 см с одновременной защитой регенерирующих нервов от сдавливания и от прорастания фиброзной ткани. [58].

На основе анализа публикационных сообщений девятнадцати групп ученых, которые разработали и экспериментально испытали различные кондуиты, созданные сложной технологией (среди которых 11 коммерческих продуктов) на

седалищных нервах крыс пришли к выводу что наиболее эффективными проводниками являются нейроинженерные с клеточным компонентом обеспечивающие контролируемый синтез нейротрофинов, а также коллагеновые кондуиты в комбинации со швановскими клетками [37].

Но при первично-восстановительных операциях по поводу травм или вынужденных резекциях лицевого нерва или его ветвей, вовлеченных в опухолевый процесс, эти кондуиты, созданные сложным технологическим процессом недоступны, поскольку большей частью данные операции не терпят отсрочки.

Поэтому поиск и испытание доступных проводников, для создания условий направленной регенерации поврежденных нервов с диастазами между концами в ходе первично-восстановительных операций методом направленной регенерации считаем целесообразным.

#### **1.4. Возможность влияния на регенерацию нервов**

Помимо технических разнообразий методик операций направленной регенерации при поврежденных нервах с диастазом между концами предложены дополнения, которые в целом благоприятно влияют на исход вмешательств.

Так, например, некоторые авторы, пытаясь улучшить результативность регенерации нерва в экспериментах на кроликах, покрывали наложенные на пересеченный седалищный нерв эпинеуральные или перинеуральные швы, алло-трансплантатом из брюшной части аорты, взятым у интактного кролика. [1].

Другие авторы в целях предупреждения воспалительных реакций и рубцовых разрастаний вокруг сшитого нерва в эксперименте на белых крысах и собаках после моделирования повреждения седалищного и бедренного нервов, накладывания эпинеуральных швов, в одних опытах окутывали соустье муфтой из прополиса [74], в других изолировали линию шва, подобранной по диаметру полихлорвиниловой трубкой [55], биополимерной трубкой [53], пористым кондуитом [51],

нейротрубочки с продольным разрезом из биополимера, коллагена или других биоинертных материалов [52], политетрафторэтилена [50].

Некоторые исследователи отмечали положительный эффект на процессы регенерации периферических нервов низкоэнергетического лазера [46].

Другие в эксперименте на крысах разработали стратегию улучшения результата регенерации путем ежедневной ручной стимуляции лицевых мышц [120, 121].

Использовалось и сочетание введения стромальных клеток костного мозга с воздействием низкодозного ультракоротковолнового излучения [164].

Физиологическая реакция шванновских клеток после нарушения целостности нерва проявляется в стимуляции регенерации нервных волокон, реагируя на травму ядра леммоцитов начинают усиленно делиться и мигрировать по направлению роста аксонов. В результате адаптационного посттравматического механизма, они утрачивают своё типичное строение и, лентовидно перестраиваются, принимая форму полосок Бюнгера [136, 157].

По мнению отдельных исследователей потенциал регенераторных процессов нервного волокна можно использовать в искусственной среде, направляя и стимулируя его процессы [77].

Это создает основу для утверждения, что идеальный кондуит должен содержать внутреннюю среду, стимулирующую восстановительные процессы нервных волокон [64].

Для этого был предложен способ создания скаффолдсодержащих внутренних наполнителей кондуитов, который является достаточно трудоёмким процессом, имеющим большое количество технологических вариаций. При этом для синтеза микросфер использовали полипиррол. Полипирроловые наночастицы, имеющие сферическую форму, подвергали химической полимеризации. В дальнейшем вещество растворяли в 230 мл деионизированной воды при 40 °С в течение 3 часов

и затем охлаждали до комнатной температуры. До применения пирроловые скаффолды хранили при температуре 4 °С [176].

Также известно, что кровеносные сосуды влияют на направление движения шванновских клеток. Исследования наглядно продемонстрированы методом интраоперационного иммуноокрашивания пересеченного седалищного нерва крысы. Применяв перенаправление кровеносных сосудов исследователям, удалось направить миграцию лимфоцитов из нерва в окружающие ткани. Как утверждают авторы, увеличение эффективности роста аксонов можно за счет сохранения микрососудистого русла нерва в структуре кондуита [103]. Шванновские клетки имеют достаточный запас пластичности, и способность перепрограммироваться после повреждения, что стимулирует процессы восстановления структуры нервной ткани и регуляции миелинизации [98, 136].

Описываются экспериментальные методики введения в зону повреждения бедренного нерва крысы микрокапсул с составом, потенциально стимулирующим рост фибробластов, этими же авторами описывается введение стимуляторов в составе желатинового гидрогеля, а также введение его в биodeградирующие трубки для стимуляции восстановления дефектов нервных стволов верхней конечности [36]. Также проводились опыты, когда в сочетании с тубулизацией вводились препараты для стимуляции аксоногенеза: метилкатехола, вератрил гуанидина метансульфоната, меланотропина, инсулиноподобного фактора роста II, тестостерона пропионата и других стимуляторов роста [30, 37, 71, 72].

Другие исследователи для этих целей вводили в хитозановый проводник гиалуроновоую кислоту [14, 168].

Также исследовано применение для стимуляции регенерации поврежденных периферических нервов стволовых клеток и нейротрофических факторов. К таковым относят технологии контроля процессов высвобождения и доставки нейротрофических факторов, лимфоцитов и стволовых клеток, а также белков

внеклеточного матрикса [201]. По мнению отдельных авторов, стволовые клетки могут участвовать в создании микроокружения вокруг участка повреждения нерва [136]. Другие исследователи говорят о способности нейрональных стволовых клеток дифференцироваться в нейроны или глиальные клетки и стимулировать нейрорегенерацию [196].

Стволовые клетки секретируют нейротрофические факторы, стимулирующие нейрогенез и пролиферацию шванновских клеток при восстановительных процессах поврежденных периферических нервов [192]. Однако, как показывают исследования применение нейрональных стволовых клеток имеет риски, так, например, опыты на мышах показали высокую скорость образования нейробластом [137]. Но несмотря на это, эксперименты по восстановлению целостности периферических нервов с применением стволовых клеток продолжаются. В экспериментах создание среды для стимулирования регенеративных процессов, создается инъекционированием в концы нервов и в зону диастаза суспензированных стволовых клеток [164]. Описываются методы, при которых введение суспензии стволовых клеток производится в матрицу фибрина, для её размещения вокруг травмированного участка нерва [194, 202].

Следует учитывать, что применяемые микроинъекции могут быть травматичны как для стволовых клеток, так и для нервов.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что анализ литературных данных, посвященных оперативной коррекции уже развившегося стойкого лицевого паралича, показал давнюю историю поиска способов лечения этой патологии, которые с годами модифицировались, изменялись и продолжают совершенствоваться по сей день. Многие из них имеют четкие показания и несомненно актуальны при соответствующих показаниях.

Но при этом проблемными остаются такие вопросы:

1. Потеря функции донорской зоны при использовании нервов доноров для восстановления функции лицевого нерва. Кроме травматичности вмешательства, неясными остаются трофические последствия для денервированной зоны.

2. Использование при диастазах ауто-трансплантата свободного отрезка нерва в качестве вставки между концами несомненно новое направление, но при этом возникают вопросы:

- а) что происходит с этой вставкой, лишенной кровоснабжения;
- б) как реагируют окружающие ткани на эту вставку;
- в) какие морфологические процессы происходят в области дистального и проксимального стыков со вставкой.

Ясно лишь одно, что при благоприятном исходе, вставка обеспечивает функцию тубули после валлеровского перерождения внутри трансплантата.

По нашему мнению, не до конца проработаны способы создания условий для регенерации самих мышечных ветвей лицевого нерва с диастазами между концами, при травмах или вынужденных резекциях по ходу первично восстановительных операций на лице.

При успешной реализации этой проблемы не будет необходимости в отсроченных оперативных вмешательствах с целью коррекции лицевого паралича.

Известные правила операций на лице: применение специального инструментария, применение косметических швов, тщательный гемостаз, сразу в первично-восстановительном объеме, в наиболее ранние сроки [11].

При этом поврежденные концы ветвей лицевого нерва с диастазами необходимо обработать соответствующим образом (экономно лезвием отсечь до здорового участка – мелкозернистая поверхности среза и появление точечных кровотечений) и создать условия для их постепенной регенерации путем

тубулизации. То есть включить в технику различных первично-восстановительных операций боковой поверхности лица метод направленной регенерации поврежденных концов нерва.

Это создаст условия для постепенного прорастания аксонов центрально конца по гладкостенному кондуиту к дистальному, что обеспечит постепенное восстановление функции лицевого нерва.

Поэтому наши исследования посвящены исключительно поиску и усовершенствованию способов и технических приемов создания условий для регенерации ветвей самого лицевого нерва с диастазами при первично-восстановительных операциях по поводу травм или вынужденных резекциях в условиях эксперимента.

### **Резюме**

Анализ литературы показывает, что, несмотря на многообразие методов хирургической коррекции лицевого паралича (от паллиативных операций до сложных микрохирургических реконструкций), проблема создания оптимальных условий для направленной регенерации мышечных ветвей лицевого нерва при наличии диастаза остается нерешенной. Существующие подходы к тубулизации разработаны преимущественно для нервов конечностей и не учитывают специфику подвижной зоны лица. Отсутствуют научно обоснованные критерии подбора кондуитов, не решена проблема повторных операций для их удаления, не определены доступные и эффективные способы стимуляции аксоногенеза в условиях первично-восстановительных вмешательств. Это обосновывает актуальность и необходимость проведения настоящего экспериментального исследования.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика исследования

Работа выполнена в формате **проспективного контролируемого экспериментального исследования** на базе микрохирургической лаборатории кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Дизайн исследования.** Исследование состояло из пяти последовательных экспериментальных серий. Все эксперименты проводились на одном виде животных в стандартизированных условиях, что обеспечило сопоставимость результатов.

**Этическое сопровождение.** Эксперименты выполнены в соответствии с принципами гуманного обращения с лабораторными животными, требованиями Директивы Европейского Союза 2010/63/EU, правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, и одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Выведение животных из эксперимента проводили с соблюдением принципов эвтаназии под общей анестезией.

**Этапы исследования:** распределение животных по экспериментальным сериям (таблица 1).

Таблица 1 – Сводная таблица данных экспериментальных исследований и их характеристика

Серия №	Количество		Исследование
	Животных	Опытов	
1	10	10	3.1. Топографо-анатомическое и функциональные исследования с целью выявления подходящих для создания модели повреждения мышечных ветвей лицевого с диастазом между концами и разработка оптимального доступа к ним
2	10	20	3.2. Сопоставимые экспериментальные исследования использования различных, доступных кондуитов для тубулизации ветвей лицевого нерва и результаты их использования
3	12	24	3.3. Экспериментальные исследования определения оптимальных критериев подбора доступных проводников для тубулизации ветвей лицевого нерва
4	40	80	3.4. Экспериментальное исследование влияния различных доступных сред в кондуите на регенерацию ветвей лицевого нерва
5	10	10	3.5 Экспериментальная разработка и апробирование модифицированной конструкции проводника для направленной регенерации нервов

## 2.2. Выбор экспериментальных животных

Для экспериментальной модели были отобраны взрослые крысы–самцы линии Wistar (*Rattus norvegicus*) массой 300 – 400 г возрастом 4 – 6 месяцев. Выбор животных был обоснован такими факторами как:

1. Сходство с человеком в периферической нервной системе, включая морфологию миелинизированных волокон, соотношение аксонов с шванновскими клетками, реакции на травматическое повреждение проявляющееся в валлеровской дегенерации и ретроградных изменениях. А также в регенераторном потенциале нервов, близком к человеческому. Данные сходства в дальнейшем позволят с высокой степенью достоверности экстраполировать полученные результаты на клиническую практику.

2. Воспроизводимость и стандартизация. Инбредной крысы линии Wistar обеспечивает генетическую однородность животных, за счет чего минимизируется

межиндивидуальная вариабельность и это позволяет получать статистически чистые результаты при сравнительно небольших выборках.

3. Этическая приемлемость. Согласно принципам 3R (Replacement, Reduction, Refinement), крысы относятся к видам с наименьшим уровнем нейрокогнитивной организации, что снижает этические риски при проведении хирургических вмешательств с последующим выведением из эксперимента.

4. Техническая и экономическая доступность. Содержание крыс не требует сложного оборудования, они устойчивы к инфекциям, хорошо переносят наркоз и операционные вмешательства. Короткий жизненный цикл позволяет оценивать отдаленные результаты регенерации в сжатые сроки.

**Условия содержания.** Все животные содержались в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО ДГМУ при регулируемом световом режиме (12 часов света / 12 часов темноты), температуре воздуха 20–24°C. Животные получали сбалансированный гранулированный корм и воду.

**Рандомизация и распределение по группам.** Формирование экспериментальных групп проводили методом простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел. Все животные были клинически здоровы, без видимых признаков инфекционных или иных заболеваний.

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1. Хирургическая техника и моделирование повреждения**

Все оперативные вмешательства выполнялись с соблюдением правил асептики и антисептики в условиях микрохирургической лаборатории. Использовали микрохирургический инструментарий и операционный микроскоп МБС-10 с увеличением  $\times 8$ – $\times 16$ .

**Анестезиологическое обеспечение.** Применяли комбинированную анестезию:

- общая: внутримышечное введение золетила-100 (20 мг/кг) и флексопрофена 2% (10 мг/кг);
- местная: инфильтрация 2% раствором лидокаина (2 мл) в область предполагаемого разреза.

Контроль адекватности анестезии осуществляли по отсутствию двигательных и болевых рефлексов, частоте дыхательных движений.

**Хирургический доступ.** После бритья операционного поля и двукратной обработки 5% спиртовым раствором йода выполняли разрез мягких тканей длиной 12–14 мм, ориентированный от нижнего края наружного слухового прохода до угла рта (проекционная линия, разработанная в серии 1). Послойно рассекали кожу, подкожную жировую клетчатку, поверхностную фасцию. Под контролем микроскопа тупым и острым путем выделяли щечную и краевую нижнечелюстную ветви лицевого нерва на протяжении не менее 15 мм от места выхода из околоушной слюнной железы.

**Создание модели повреждения.** Для моделирования травмы с диастазом выполняли резекцию участка нерва длиной **10 мм** с использованием микрохирургических ножниц. Концы нерва освежали одним движением острого лезвия для минимизации травматизации.

**Тубулизация.** В зависимости от задач серии в зону дефекта помещали:

- ауто-венозный трансплантат (фрагмент подкожной вены задней конечности);
- ауто-артериальный трансплантат (фрагмент бедренной артерии);
- синтетический конduit из полихлорвинила с заданными параметрами СП и ЭП.

Длина кондуитов составляла 12–14 мм, что обеспечивало погружение концов нерва на 2–4 мм без натяжения. Кондуиты фиксировали к окружающим тканям одиночными узловыми швами. В серии 4 в просвет кондуита вводили наполнители: изотонический раствор NaCl (0,9%, 0,05 мл), свежую аутокровь (0,05 мл,

полученную пункцией хвостовой вены), аутоплазму (0,05 мл, выделенную центрифугированием цельной крови при 3000 об/мин в течение 15 мин). В контрольной группе кондуит оставляли пустым.

**Съемная конструкция кондуита** (серия 5) состояла из двух полутрубчатых элементов, сопоставляемых с помощью зажима-стабилизатора (патент № RU 214521 U1) и фиксируемых рассасывающимися лигатурами. Наружные концы кондуита выводили на кожу и фиксировали узловыми швами, что позволяло в дальнейшем вводить стимуляторы и удалять конструкцию без повторной операции.

**Послеоперационное ведение.** Раны послойно ушивали атравматическим шовным материалом. В раннем послеоперационном периоде животных содержали в индивидуальных клетках при температуре 25–27°C до полного пробуждения. Животных наблюдали ежедневно, регистрируя общее состояние, поведение, состояние послеоперационной раны.

### 2.3.2. Оценка функционального состояния

Восстановление функции мимических мышц оценивали визуально путем регистрации:

- симметрии носогубной области в покое;
- подвижности вибрисс (спонтанной и в ответ на раздражители);
- произвольных движений (при кормлении, груминге);
- рефлекторных движений в ответ на внешние раздражители.

Использовали следующие провокационные пробы:

- **тактильная проба** – легкое покалывание кожи стоматологическим зондом в околоносовой и щечной областях;
- **термическая проба** – кратковременное (1–2 с) прикладывание зонда, нагретого до +60...+65°C или охлажденного до –7...–10°C.

Реакцию считали положительной при появлении отчетливого сокращения мимической мускулатуры на стороне операции. Оценку проводили слепым методом (два независимых наблюдателя, не знающих распределения животных по группам).

### **2.3.3. Морфологические и морфометрические методы**

**Забор материала.** Животных выводили из эксперимента в заданные сроки путем передозировки анестетика (золетил-100 100 мг/кг внутримышечно). Производили ревизию операционной зоны, оценивали состояние кондуита (положение, проходимость, наличие смещений или деформаций), затем иссекали блок тканей, включающий проксимальный и дистальный отрезки нерва, зону регенерации и кондуит.

**Гистологическая проводка.** Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (рН 7,4) не менее 24 часов при комнатной температуре. Проводили стандартную гистологическую проводку в спиртах возрастающей концентрации (70%, 80%, 96%, 100%) и ксилоле, заливали в парафиновые блоки. Изготавливали серийные срезы толщиной 5–10 мкм на ротационном микротоме.

**Окраска.** Использовали следующие методы:

- гематоксилин и эозин – для обзорной оценки структуры тканей, выявления воспалительной инфильтрации, кровоизлияний, некрозов;
- пикрофуксин по Ван-Гизону – для дифференцировки соединительной ткани (окрашивание коллагеновых волокон в красный цвет);
- толуидиновый синий – для избирательной окраски нервных волокон и шванновских оболочек (метахромазия тучных клеток).

**Микроскопия.** Исследование и фотодокументирование проводили на микроскопе ЛОМО Микромед-2 с цифровой камерой НТ-30.01 NTT 153 ЛОМО при увеличениях  $\times 40$ ,  $\times 100$ . Морфометрию осуществляли с помощью окуляр-микрометра и микро-линейки.

### Оцениваемые параметры:

- наличие и протяженность регенерата (расстояние от проксимального конца до дистального края аксонального роста);
- диаметр новообразованных нервных волокон;
- состояние швановских оболочек (гиперплазия, сохранность);
- наличие и характер невром
- наличие гемосидероза и других признаков.

### 2.3.4. Биомеханическая оценка кондуитов

Для определения оптимальных механических свойств синтетических проводников использовали два показателя:

1. **Сопротивляемость просвета (СП, г).** На отрезке трубки длиной 1 см, установленном вертикально, определяли минимальную массу груза, вызывающую сдавление просвета на 1/3 от исходного диаметра. Измерения проводили с точностью 1 г.

2. **Модуль эластичности (ЭП, кПа).** Горизонтально закрепленный свободный участок трубки длиной 1 см нагружали грузом массой 5 г. Измеряли величину вертикального смещения свободного конца (мм) и рассчитывали модуль Юнга по формуле:  $E = (F \times L) / (\Delta L \times S)$

где  $F$  – сила тяжести груза (Н),  $L$  – исходная длина участка (м),  $\Delta L$  – смещение (м),  $S$  – площадь поперечного сечения стенки трубки (м<sup>2</sup>). Все измерения проводили при температуре 36°C (моделирование температуры тела).

Исследовали трубки из полихлорвинила с широким диапазоном жесткости:

- мягкие (СП 60–195 г, ЭП 5,78–7,70 кПа);
- средние (СП 200–250 г, ЭП 8,66–13,9 кПа);
- жесткие (СП 255–315 г, ЭП 17,3–69,3 кПа).

Каждую группу составляли 4 типа трубок с различными характеристиками, каждый тип тестировали в 2 опытах.

### 2.3.5. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных проводили с использованием лицензионных программных пакетов **IBM SPSS Statistics 22.0** и **StatSoft Statistica 10.0**.

**Описательная статистика.** Для каждого количественного показателя рассчитывали:

- среднее арифметическое (M);
- стандартное отклонение (SD);
- медиану (Me);
- 95% доверительный интервал (95% CI);
- коэффициент вариации ( $CV = SD/M \times 100\%$ ) – для оценки однородности выборок.

**Проверка нормальности распределения.** Выполняли с помощью теста Шапиро–Уилка (при  $n < 50$ ) и критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при  $n > 50$ ). При  $p > 0,05$  распределение считали нормальным.

#### **Сравнение групп:**

- для двух независимых групп с нормальным распределением – параметрический t-критерий Стьюдента;
- для двух независимых групп с распределением, отличным от нормального – непараметрический U-критерий Манна–Уитни;
- для множественных сравнений (более двух групп) при нормальном распределении – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим пост-хок тестом Тьюки (при гомогенности дисперсий) или Геймса–Хауэлла (при гетерогенности);
- для множественных сравнений при ненормальном распределении – непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с попарными сравнениями по Данну;

- для связанных выборок (сравнение показателей на разных сроках у одних и тех же животных) – парный t-тест или критерий Уилкоксона.

**Анализ качественных признаков.** Частоты встречаемости признаков (наличие невромы, выskalзывание концов, деформация кондуита) сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона. При ожидаемых частотах менее 5 в ячейках таблицы сопряженности использовали точный двусторонний критерий Фишера. Для малых выборок применяли поправку Йетса на непрерывность.

**Корреляционный анализ.** Для выявления связи между количественными признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) при нормальном распределении или коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) при ненормальном. Силу связи оценивали по шкале Чеддока: слабая ( $|r| < 0,3$ ), умеренная ( $0,3 \leq |r| < 0,5$ ), заметная ( $0,5 \leq |r| < 0,7$ ), высокая ( $0,7 \leq |r| < 0,9$ ), весьма высокая ( $|r| \geq 0,9$ ).

**Многофакторный анализ.** Для оценки влияния нескольких факторов одновременно (тип кондуита, наличие наполнителя, срок наблюдения) использовали двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) с включением взаимодействия факторов.

**Уровень значимости.** Критический уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . В случаях множественных сравнений применяли поправку Бонферрони (корректировка уровня значимости делением на количество сравнений).

**Расчет размера выборки.** Предварительный расчет необходимого объема выборки проводили на основе данных пилотных экспериментов (серия 1) с использованием программы G\*Power 3.1. При ожидаемой разнице средних не менее 30%, стандартном отклонении 15% и мощности 80% минимальный размер группы составил 8–10 животных.

Все результаты представлены в виде  $M \pm SD$ . Статистически значимые различия отмечены символом \* ( $p < 0,05$ ), \*\* ( $p < 0,01$ ), \*\*\* ( $p < 0,00$ )

## ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предложенные различные методики и варианты оперативных вмешательств для лечения лицевого паралича не всегда в полной мере эффективны и нуждаются в глубокой экспериментальной проработке, совершенствовании и поиске новых подходов, технических решений.

В связи с этим, опыты на белых крысах представляются обоснованными в плане возможности проработки деталей техники, точных исследований, обеспечения динамичности.

### **3.1. Топографо-анатомическое и функциональные исследования с целью выявления подходящих для создания модели повреждения мышечных ветвей лицевого нерва с диастазом между концами и разработка оптимального доступа к ним**

Создание экспериментальных моделей повреждения мышечных ветвей лицевого нерва с диастазом между концами необходимо для изучения регенеративных процессов и разработки методов восстановления утраченных функций.

Для исследования топографо-анатомических особенностей мышечных ветвей лицевого нерва у белых крыс в контексте технических возможностей создания адекватной экспериментальной модели их повреждения с дефектом между концами, особенностей функциональных и трофических проявлений, а также последствий их повреждения, были проведены эксперименты на 10 взрослых особях.

Целью этой серии опытов являлось:

1 изучение топографо-анатомических особенностей области расположения мышечных ветвей лицевого нерва крыс.

2 выявление мышечных ветвей лицевого нерва пригодных для адекватного экспериментального моделирования дефекта между поврежденными концами.

3 Разработка и обоснование оптимального оперативного доступа к основным ветвям лицевого нерва при создании экспериментальной модели.

4 Исследование вариантных топографо-анатомических и функциональных особенности ветвей, используемых для создания экспериментальной модели.

5 Изучение визуальных, функциональных и трофических последствий при повреждениях мышечных ветвей лицевого нерва в динамике послеоперационного периода.

В установочных опытах не вошедших в серию исследований, изучены общие закономерности ветвления лицевого нерва у крыс, которые в дальнейшем имели важное значение при выборе оптимальных ветвей для создания адекватной экспериментальной модели, более углубленном исследовании их характеристик, разработке оптимального доступа и модели повреждения с дефектом между концами.

После удаления волосяного покрова, подготовки и обработки операционного поля, под общей с дополнением местной анестезии, проводились разрезы в трех направлениях, которые отображены (рисунок 1). Началом которых служила единая точка, расположенная на уровне края наружного слухового прохода. Первый разрез продолжался в направлении кончика носа, второй — вдоль края нижней челюсти, а третий проецировался на середину расстояния между предыдущими двумя разрезами.



*Рисунок 1* – Проекция разрезов с целью определения оптимального доступа к ветвям лицевого нерва

Разрезы начинались отступя от переднего края уха на 4-6 мм, сзади наперед, длиной 12-14 мм. При рассечении кожи, она приподнималась пинцетом во избежание повреждения глубже лежащих анатомических структур. При этом выявлено что кожа области плотная, но подвижная, легко собирается в складку, подкожная клетчатка слабо развита в ее толще определяется многочисленная капиллярная сеть. Следующий слой поверхностный листок поверхностной фасции относительно плотный в задних отделах, истончается в переднем направлении, под которым в некоторых случаях обнаруживается поперечно проходящий ствол венозного сосуда. Глубокий листок поверхностной фасции представляет собой тонкую рыхлую пластинку, которая кпереди настолько разрыхляется, что становится неотличима от клетчатки. После рассечения листков поверхностной фасции раздвигая края раны выявили слой подфасциальной клетчатки. Нужно отметить, что по верхнему разрезу клетчатка более рыхлая и выраженная, чем в нижних отделах головы и поэтому раскрытие операционной раны в верхнем направлении было менее затруднительным нежели в нижнем.

После разведения краев рассеченной поверхностной фасции открывалась гладкая поверхность мышечного слоя, покрытая, плотно сращенным футляром, образованным собственной фасцией, через которую отчетливо видны две проходящие ветви лицевого нерва, расположенные в едином фасциальном футляре с мышцами. На рисунке 2 видно, что щечная – (а) и краевая нижнечелюстная – (б) ветви лицевого нерва находились в толще тканей, поэтому при их выделении в мышечной ткани остается углубление в виде борозды.

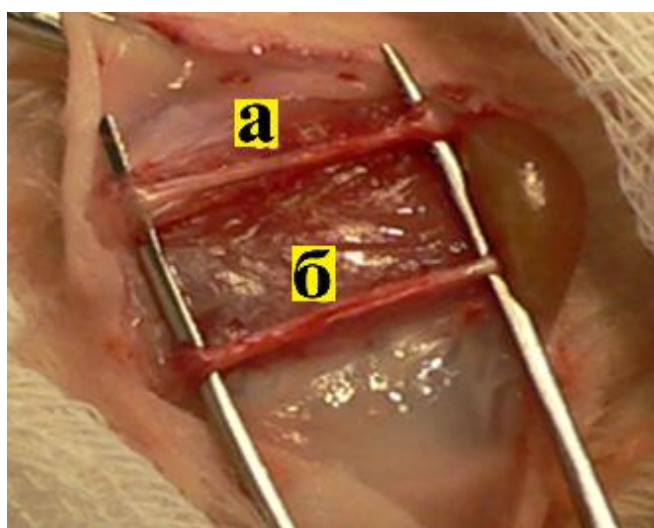


Рисунок 2 – Выделенные из мышечной ткани ветви лицевого нерва

Кроме того, от собственной фасции в глубину отходит отросток, образующий заднюю стенку футляра нервного ствола, который был прочно сращен с мышечной тканью. При расширении раны назад определялась околоушная слюнная железа из толщи глубокой части, которой появлялись ветви лицевого нерва. Из-под верхнего края железы выходила либо одна ветвь направляющиеся вертикально вверх которая практически сразу разветвлялась на ветви меньшего диаметра, те в свою очередь продолжали последующее многократное деление, либо сразу на две и более ветвей которые затем так же разветвлялись.

У нижнего края железы наблюдалась аналогичная картина, но с более растянутой картиной, то есть, расстояние между ветвлениями происходило с

большими промежутками, нежели в верхней части. У переднего края железы из толщи ее глубокого слоя выходили две ветви, одна из которых направлялась в область носа, другая к середине расстояния между углом рта и нижним краем нижней челюсти. Отличительной особенностью этих ветвей являлось их постоянство в целостности строения ствола на значительном протяжении, то есть ветви располагались единым стволом, не давая ветвей на относительно большом протяжении.

Ветвления этих двух ветвей лицевого нерва начинались за несколько миллиметров до круговой мышцы, либо непосредственно на ее поверхности. Причем происходило их многократное деление на небольшом промежутке, таким образом распадаясь на густую сеть. В 4 случаях из 10 было выявлено, что часть конечных ветвей обоих нервов образовывали зоны смежной иннервации, то есть определенные участки получали иннервацию из обеих ветвей лицевого нерва.

Для создания модели повреждения ветвей лицевого нерва с дефектом между поврежденными концами целесообразно использовать целостный ствол нерва, так как пересечение нерва, вовлеченного в сеть, не даст объективной клинической картины по причине возможного перекрытия зоны иннервации не пересеченными ветвями соседних нервов. Иссечение участка нерва, в котором происходит многократное деление его на более мелкие так же считаем не целесообразным, так как количество дистальных отрезков будет превышать количество центральных, а по диаметру будет меньше их что вызовет дополнительные трудности в объективности оценки проводимых исследований. Поэтому считаем, что есть основания предполагать целостный ствол для данной модели является предпочтительным в плане объективности контроля последствий нарушения зоны иннервации, а также объективности контроля результативности оперативного вмешательства.

Первые же исследования показали целесообразность дальнейшего изучения только двух ветвей лицевого нерва, щечной и краевой нижнечелюстной. Они отличались относительным постоянством длины цельно-стволового строения на значительном участке и проекцией на кожу. Имели «свободный» промежуток (от выхода из околоушной слюнной железы до начала разветвлений) достаточный для создания модели дефекта между концами с целью дальнейших разработок оперативных вмешательств.

Остальные ветви лицевого нерва у белых крыс отличаются большой вариабельностью проекции, уровнем начала ветвления и самое главное не достаточной длиной целостного ствола необходимого для моделирования необходимого дефекта.

Исходя из этих показателей полагаем что щечная и краевая нижнечелюстная ветви лицевого нерва являлись доминирующими по диаметру и удобными для создания модели повреждения мышечных ветвей лицевого нерва с дефектом между поврежденными концами.

В ходе изучения области залегания ветвей лицевого нерва и последующего выявления значимых из них для создания модели их повреждения, появилась необходимость подбора оптимального доступа к осуществлению хирургических манипуляций на этих ветвях лицевого нерва.

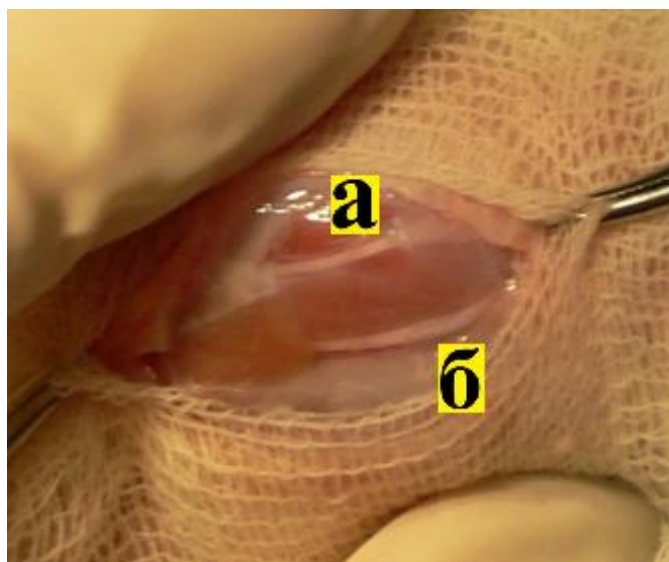
На основании сравнительного анализа проводимых разрезов мы считаем, что наиболее обоснованным является разрез, в средней трети линии проекция которой проходит от нижнего края наружного слухового прохода до угла рта. Эта методика проведения разреза стандартизирована и использована во всех последующих сериях экспериментов.

Проекция этого разреза наиболее оптимальна в силу своего срединного расположения между обеими выявленными ветвями, что облегчает одновременный

доступ к ним через один разрез. На рисунке 3 отображена проекция разреза (красной зоной обозначена область хирургического вмешательства), а на рисунке 4 видны обнаженные щечная – (а) и краевая нижнечелюстная – (б) ветви, после проведения разреза.



*Рисунок 3* – проекция разреза от нижнего края наружного слухового прохода до угла рта



*Рисунок 4* – обнаженные в фасциальном футляре щечная и краевая нижнечелюстную ветви лицевого нерва у лабораторной крысы

Проведение разреза выше или ниже облегчает доступ к одной ветви и затрудняет другой. Для обоснования предложенного доступа, мы определили

расстояние между проекцией разреза и двумя основными ветвями лицевого нерва пригодных для создания экспериментальной модели.

Сравнительный анализ разрезов показал, что разрез в средней трети линии от нижнего края наружного слухового прохода до угла рта обеспечивает одновременный доступ к обеим ветвям. Среднее расстояние от проекции разреза до щечной ветви составило  $3,6 \pm 0,9$  мм, до краевой нижнечелюстной —  $3,1 \pm 1,0$  мм ( $p = 0,29$ , t-критерий) (таблица 2).

Таблица 2 - Отклонение щечной и краевой нижнечелюстной ветви от проекции разреза (мм)

№ опыта	Щечная ветвь	Краевая нижнечелюстная
1	4	3
2	2	3
3	5	2
4	3	4
5	4	2
6	4	4
7	3	5
8	4	2
9	3	3
10	4	3
<b>Среднее</b>	<b><math>3,6 \pm 0,9</math></b>	<b><math>3,1 \pm 1,0</math></b>

Изучив особенности расположения мышечных ветвей лицевого нерва, проведя анализ и отобрав по топографо-анатомическим характеристикам, те из них, которые подходят для создания адекватной экспериментальной модели повреждения экстракраниальных ветвей лицевого нерва с дефектом между концами, разработав наиболее обоснованный разрез, обеспечивающий доступ к обеим ветвям одновременно, мы посчитали необходимым более подробно углубиться в исследование топографо-анатомических особенностей этих ветвей, и их варибельности.

Важное значение представляют участки целостных стволов ветвей лицевого нерва доступных для создания необходимой модели и поэтому нами проведены исследования на определение длины свободных от разветвлений промежутков, далее называемых нами «свободный промежуток». Свободный промежуток заключал в себе расстояние от места выхода ветви из околоушной слюнной железы, до начала разветвления.

Место выхода щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва располагалось в глубоком слое, под околоушной слюнной железой, поэтому приподнимая железу, обнажалось ещё 2-3 мм длины нервных стволов именно оттуда и производилось начало замера свободных промежутков. Конечной точкой замера промежутка являлась отхождение первой ветви от основного ствола.

Определение длины свободных промежутков проводилось в операционной ране с помощью микро-линейки.

Полученные данные представлены в таблице 3 из которой видно, что выявленная длина свободного промежутка исследуемых, для щечной ветви колебалась от 14 до 18 мм. со средней величиной для  $15,8 \pm 1,4$  мм., тогда как для краевой нижнечелюстной эти показатели колебались в пределах от 14 до 17 со средней величиной  $15,6 \pm 1,1$  мм. Среднее расстояние между ветвями составило  $6,7 \pm 1,0$  мм.

Такие показатели вполне позволяют создать экспериментальную модель повреждения мышечных ветвей лицевого нерва у крыс с дефектом между концами для разработки оптимальных способов оперативных вмешательств направленных на восстановление их утраченных функций, методом направленной регенерации.

Таблица 3 - Длина свободного промежутка щечной и краевой нижнечелюстной ветвей и расстояние между ними (мм)

№ опыта	Щечная ветвь	Краевая нижнечелюстная	Расстояние между ветвями
1	15	16	7
2	18	17	5
3	16	15	7
4	14	15	7
5	17	16	6
6	15	15	8
7	14	16	8
8	18	15	6
9	16	17	6
10	15	14	7
<b>Среднее</b>	<b>15,8 ± 1,4</b>	<b>15,6 ± 1,1</b>	<b>6,7 ± 1,0</b>

При исследовании свободного промежутка, позволяющего моделировать травму с дефектом между концами поврежденного нерва, обращали внимание на начало разветвления периферического конца нерва. Причем в одних случаях разветвление периферического конца начиналось за 2-3мм. до круговой мышцы, а в других первые ветвления отмечались непосредственно в мышце.

Этим объясняется такой разброс длины свободных (цельностволевых) участков ветвей лицевого нерва.

Для изучения детальной топографо-анатомической характеристики, с помощью операционного микроскопа определяли толщину стволов ветвей, выделенных для создания модели в середине свободного промежутка.

При этом выявлено что, щечная ветвь лицевого нерва, хотя незначительно, но во всех случаях исследования относительно тоньше, чем краевая нижнечелюстная и показатели ее диаметра в основном колебались в пределах 0,7-0,9мм, только в 2 случаях из 10 превышал 1мм. А средний показатель составил  $0,96 \pm 0,17$  мм.

Диаметр краевой нижнечелюстной ветви в большинстве случаев эти данные был в пределах 1мм. и выше, а средний показатель составлял  $1,03 \pm 0,14$  мм. Полученные данные приведены в таблице 4.

Таблица 4 - Диаметр свободного промежутка нерва (мм)

№ опыта	Щечная ветвь	Краевая нижнечелюстная ветвь
1	1,1	1,2
2	0,8	1,0
3	0,7	0,9
4	0,8	1,2
5	1,2	1,2
6	1,0	1,1
7	0,7	0,8
8	0,7	0,9
9	0,9	1,0
10	0,8	1,0
<b>Среднее</b>	<b><math>0,96 \pm 0,17</math></b>	<b><math>1,03 \pm 0,14</math></b>

Таким образом диаметры обеих ветвей лицевого нерва отличались незначительно, что важно для сопоставимых оценок эффективности предложенных в последующих сериях оперативных приемов и методик.

Для изучения динамики функциональных и визуальных последствий повреждения двух основных мышечных ветвей лицевого нерва, исследования проведены на тех же крысах, у которых изучали и вышеуказанные параметры.

Для этого на выделенных нервах создавалась модель повреждения.

У 3 крыс пересекалась только щечная ветвь, из которых у одной была выявлена зона перекрестной иннервации. У 3 крыс пересекалась только краевая нижнечелюстная ветвь, у одной из которых также имелась зона перекрестной иннервации. И у оставшихся 4 особей пересекались обе ветви, две из которых

имели перекрестную иннервацию конечных ветвей. После чего рана послойно ушивалась.

Сразу после операции с пересечением нерва у белых крыс возникала классическая картина потери функции ветвей лицевого нерва, которая проявлялась в следующем: нарушение симметрии в области рта, носа и нижнего века, отсутствие движения вибрисс на стороне повреждения. На 5-й день наблюдалось урежение волосяного покрова и образование небольших язвочек в передней части боковой поверхности головы. С каждым днем данная симптоматика прогрессировала, поверхность кожи выглядела атрофично, имела бледно розовый оттенок, шероховатую поверхность с шелушениями, размер язвочек увеличивался, в последующие дни. Выявленные нарушения прогрессировали, волосы выпадали интенсивнее, язвочки увеличивались в размере.

У 2 из 6 особей с одной пересеченной ветвью, наблюдалось нарушение симметрии в зоне иннервации данной ветви. Осмотр остальных 4 крыс с пересеченной одной ветвью не выявили явных внешних признаков денервации, область рта оставалась симметричной, перекоса и последующих проявлений клинической симптоматики не наблюдалось. По-видимому, у 4 из этих крыс щечная и краевая ветви лицевого нерва имели зоны перекрестной иннервации, которые и смазывали симптоматику. В то время как у 4 особей с пересеченными обеими ветвями отмечалась выраженная картина асимметрии и остальных характерных проявлений.

На 14-й день после операции экспериментальные животные с выраженными клиническими проявлениями выпадения функции ветвей лицевого нерва выводились из опытов. В ходе этого послойно рассекали ткани и раскрывали края раны. При визуальном осмотре выявлялись рубцовые разрастания в мягких тканях с вовлеченными концами пересеченных нервов. Морфологические исследования показали в дистальном конце нерва типичную картину валлеровского

перерождения и разрастания в виде невромы проксимального конца, вовлеченного в единый рубцовый конгломерат.

Тест Шапиро – Уилка на проверку нормальности распределения показал, что данные по длине свободных промежутков, диаметру ветвей и расстоянию до проекции разреза соответствуют нормальному распределению ( $p > 0,05$ ). Сравнение протяженности свободных промежутков щечной и краевой нижнечелюстной ветвей ( $15,8 \pm 1,4$  мм против  $15,6 \pm 1,1$  мм) не показало статистически значимых различий ( $t = 0,36, p = 0,72$ ).

Аналогичная картина в показателе диаметра ветвей ( $0,96 \pm 0,17$  мм против  $1,03 \pm 0,14$  мм) что также не имело значимых различий ( $t = 1,05, p = 0,31$ ). Расстояние от проекции разреза до ветвей ( $3,6 \pm 0,9$  мм для щечной и  $3,1 \pm 1,0$  мм для краевой нижнечелюстной) также не показало значимых различий ( $t = 1,12, p = 0,29$ ).

Частота перекрестной иннервации выявлена в 40% что сглаживало общую симптоматику проявлений лицевого паралича.

Щечная и краевая нижнечелюстная ветви лицевого нерва были отобраны для создания модели повреждения благодаря их характеристикам: достаточной протяженности свободного промежутка ( $15,8 \pm 1,4$  мм и  $15,6 \pm 1,1$  мм), постоянством проекции и сравнительно доминирующему диаметру ( $0,96 \pm 0,17$  мм и  $1,03 \pm 0,14$  мм). Статистический анализ данного этапа исследований подтвердил отсутствие существенных различий между ветвями по этим характеристикам, что и стало причиной их выбора для создания экспериментальной модели.

Разработанный оперативный доступ проектирующийся от нижнего края наружного слухового прохода до угла рта, стандартизирован так как позволяет одновременно обнажать обе ветви, снижая тем самым травматичность вмешательства. Среднее расстояние между ветвями ( $6,7 \pm 1,0$  мм) и их близость к

проекции разреза ( $3,6 \pm 0,9$  мм и  $3,1 \pm 1,0$  мм) подтверждают оптимальность выбранного подхода.

Наличие перекрестной иннервации в 40% случаев подчеркивает важность пересечения обеих ветвей для создания объективной клинической картины, что исключает сглаживание симптомов за счет компенсаторных механизмов.

Исходя из полученных данных нами разработана экспериментальная модель паралича мимических мышц (см. рисунок 5) путем иссечения участков щечной – (а) и краевой нижнечелюстной – (б) ветвей лицевого нерва протяженностью 10 мм.

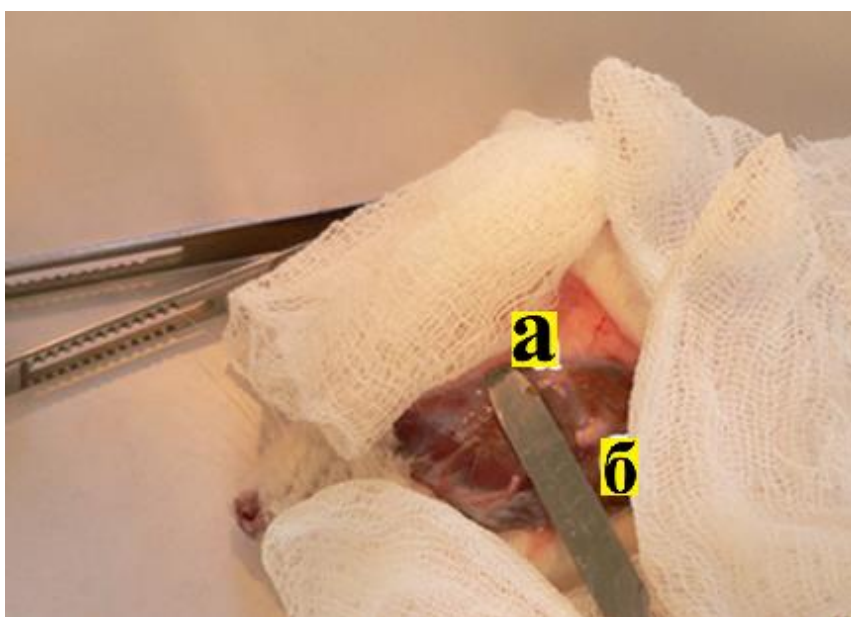


Рисунок 5 – Модель повреждения щечной и краевой ветвей лицевого нерва

Данная модель обеспечивает картину функциональных и трофических последствий иссечения вышеуказанных ветвей, показывает появление типичных проявлений лицевого паралича: перекос рта в здоровую сторону сразу после пересечения, обездвиживание вибрисс, в последующем выпадении волос, шелушение кожи, появление язвочек, прогрессирующих в последствии. Исключает искажения, связанные с возможной перекрестной иннервацией.

Таким образом всесторонне исследованы топографо-анатомические и функциональные особенности мышечных ветвей лицевого нерва крыс, выявлена возможность создания адекватной экспериментальной модели их травмы с

дефектом между концами и изучены их последствия в динамике послеоперационного периода, с целью дальнейших научных исследований.

### **Резюме**

Детальным изучением области расположения мышечных ветвей лицевого нерва взрослых особей белых беспородных крыс, выявлены и выделены топографо-анатомические особенности послыного строения.

Определены две мышечные ветви лицевого нерва, отличающиеся относительным постоянством искомым параметров, таких как проекция, доминирующие показатели длины цельного ствола и диаметра. Кроме того, выявленная особенность зон иннервации этих ветвей повышает результативность исследования.

Совокупность соответствующих критериев щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва, делают их оптимальными для создания адекватной экспериментальной модели повреждения ветвей лицевого нерва с дефектом между концами.

Разработан доступ для одномоментного доступа к обеим ветвям лицевого нерва, обеспечивающий возможность хирургических манипуляций через один разрез.

Детально изучены топографо-анатомические особенности и дана характеристика щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва.

Созданы модели повреждений ветвей лицевого нерва с дефектом между концами в одном случае щечной, во втором краевой нижнечелюстной и в третьем обеих ветвей.

Из опытов выявлено, что создание модели с пересечением обеих ветвей одновременно дает более результативную картину внешних функциональных и трофических проявлений, динамика которых начинает прогрессировать от момента операции и продолжается в сроки исследования.

Таким образом:

1. Щечная и краевая нижнечелюстная ветви лицевого нерва у белых крыс характеризуются стабильностью своей проекции, достаточной длиной свободного от ветвлений промежутка ( $15,8 \pm 1,4$  мм и  $15,6 \pm 1,1$  мм) и сравнительно крупным диаметром ( $0,96 \pm 0,17$  мм и  $1,03 \pm 0,14$  мм), что обуславливает оптимальность выбора их для моделирования повреждения с диастазом между концами.
2. Разрез в проекции от нижнего края наружного слухового прохода до угла рта обеспечивает одновременный доступ к обеим ветвям, тем самым минимизируя травматизацию вмешательства.
3. Пересечение щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва вызывает выраженные нарушения, тогда как пересечение только одной из ветвей в 40% случаев сглаживается за счет наличия перекрестной иннервации.

### **3.2. Сопоставимые экспериментальные исследования использования различных, доступных кондуитов для тубулизации ветвей лицевого нерва и результаты их использования**

Повреждение мышечных ветвей лицевого нерва с наличием диастаза между концами представляет сложную задачу для восстановления утраченной мимики. Тубулизация, как метод направленной регенерации периферических нервов, обеспечивает условия для аксонального роста и минимизации рубцовых изменений. Однако существующие кондуиты (ауто-сосуды, синтетические материалы) недостаточно изучены в контексте применения на ветвях лицевого нерва, особенно в условиях экспериментальных моделей на белых крысах.

Целью данного раздела исследований является сравнительное изучение доступных кондуитов для тубулизации щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва у белых крыс, оценка их эффективности и разработка критериев для создания оптимального проводника.

При этом:

1. Изучить существующие методики тубулизации периферических нервов и оценить их применимость для экспериментальной модели повреждения ветвей лицевого нерва с дефектом между концами.

2. Провести сравнительное исследование ауто-венозных и ауто-артериальных трансплантатов как кондуитов для направленной регенерации, выявив их преимущества и недостатки.

3. Разработать критерии для создания оптимального кондуита, исключающего выявленные недостатки, и обосновать его применение в первично-восстановительных операциях.

Экспериментальная модель повреждения создавалась на щечной и краевой нижнечелюстной ветвях лицевого нерва, как описано в главе 3.1. После подготовки операционного поля и анестезии, выполняли доступ к нервам через разработанный нами разрез. Создавали дефект длиной 10 мм путем иссечения участка нерва.

В качестве кондуитов использовали:

- **Ауто-венозные трансплантаты** (10 опытов на 5 крысах), полученные из вен задней конечности крысы.
- **Ауто-артериальные трансплантаты** (10 опытов на 5 крысах), полученные из артерий задней конечности.

Длина кондуита подбиралась на 4 мм больше дефекта (14 мм), чтобы обеспечить погружение концов нерва на 2 мм с каждой стороны без натяжения. Кондуит фиксировали в ложе, рану ушивали послойно.

Животных выводили из эксперимента на 15–17 сутки после операции. Проводили вскрытие операционной раны, оценивали состояние кондуита (смещение, деформация, сдавление), положение концов нерва и наличие невромы. Морфологический анализ включал оценку скорости и качества роста аксонов и изменения в окружающих тканях.

Полученные данные обрабатывали с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Для категориальных данных (наличие невромы, выскальзывание концов, сдавление кондуита) рассчитывали частоты и применяли точный критерий Фишера для сравнения групп. Нормальность распределения количественных данных (например, длина кондуита) проверяли тестом Шапиро-Уилка. Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни для ненормально распределенных данных. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Во всех опытах длина дефекта нерва составляла 10 мм, длина кондуита — 14 мм. Ауто-венозные трансплантаты характеризовались мягкостью и низкой упругостью, что приводило к смещению, изгибам и сплющиванию просвета под воздействием окружающих тканей. Ауто-артериальные трансплантаты были более упругими, но также подвергались деформации и сдавлению, хотя в меньшей степени (таблица 5).

Таблица 5 - Сравнительные результаты использования венозных и артериальных трансплантатов в качестве кондуитов

Кол-во опытов	Вид кондуита	Результаты
10	Венозный трансплантат	Во всех случаях (100%) наблюдались смещение, перегибы и сдавление просвета кондуита. Выскальзывание концов нерва: центрального — 2 случая (20%), дистального — 3 случая (30%), обоих — 5 случаев (50%). Образование невромы в 100% случаев, аксоны не достигали дистального конца
10	Артериальный трансплантат	Выскальзывание дистального конца — 2 случая (20%). В 6 случаях (60%) концы оставались в просвете, но кондуит был сдавлен и изогнут, аксоны не достигали дистального конца, формировалась неврома. В 2 случаях (20%) часть аксонов достигала дистального конца при неполном сдавлении

Частота выскальзывания концов нерва была выше в группе с венозными трансплантатами (80% против 20%,  $p = 0,023$ , точный критерий Фишера). Образование невромы наблюдалось в 100% случаев с венозными трансплантатами и в 80% с артериальными ( $p = 0,474$ ). Успешное прорастание аксонов до

дистального конца отмечено только в 20% случаев с артериальными трансплантатами.

На рисунке 6 видно, что на 15 сутки, при использовании венозных трансплантатов в случаях выскальзывания центрального или обоих концов нерва, наблюдаются хаотичные разрастания нервной ткани, таким образом формировалась неврома проксимального конца – (а) с вовлечением окружающих рубцовых тканей – (б). При выскальзывании дистального конца неврома формировалась внутри сплющенного кондуита, аксоны сворачивались, не достигая периферического отрезка.

В группе с артериальными трансплантатами в 6 случаях (60%) аксоны не достигали дистального конца из-за сдавления и деформации кондуита, формируя неврому в его просвете. В 2 случаях (20%) при неполном сдавлении часть аксонов достигала периферического конца, у остальных наблюдалось хаотичное разрастание аксонов. На рисунке 7 – нервные волокна – (а) расположены среди пучков соединительной ткани – (б), в сочетании с участками дегенерирующего дистального отрезка, что указывает на неупорядоченный регенеративный процесс.

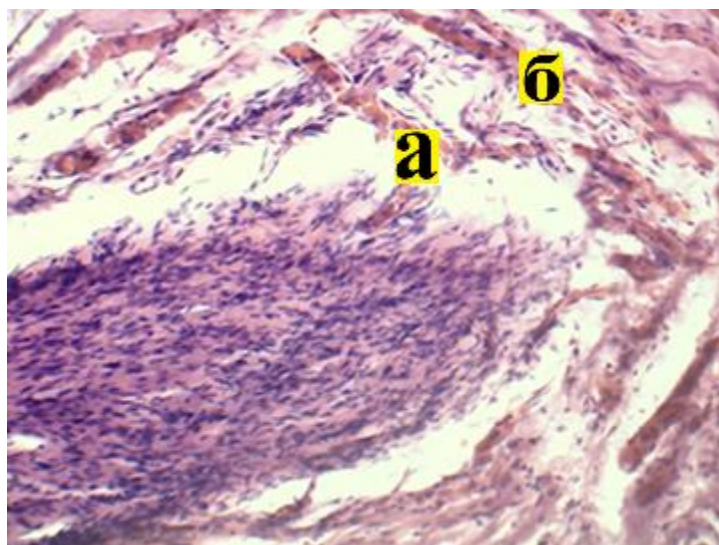


Рисунок 6 – Формирование узлового комплекса (невромы) в группе с аутовенами на 15-е сутки, увеличение  $\times 100$

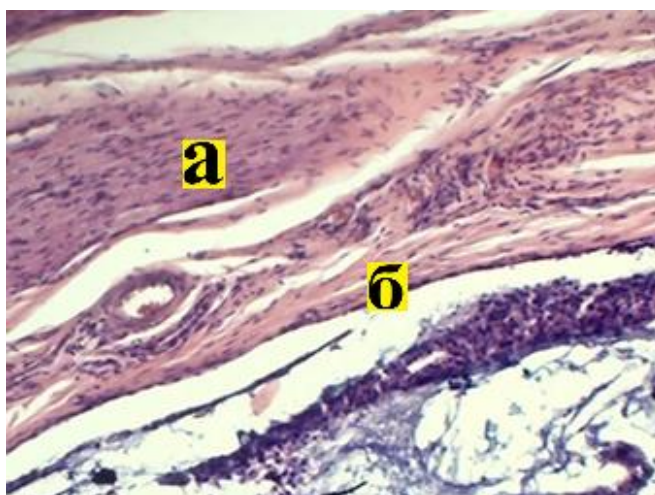


Рисунок 7 – Регенерирующий нерв в аутоартериальном проводнике на 17-е сутки, увеличение  $\times 100$

Статистический Тест Шапиро – Уилка показал ненормальное распределение данных по частоте выскальзывания и сдавления кондуитов ( $p < 0,05$ ). Сравнение частоты выскальзывания концов нерва выявило статистически значимые различия между венозными и артериальными трансплантатами ( $U = 22,5$ ,  $p = 0,023$ ). Частота образования невромы не различалась значимо ( $p = 0,474$ , точный критерий Фишера). Успешное прораствание аксонов (20% в артериальной группе против 0% в венозной) не достигло статистической значимости из-за малого размера выборки ( $p = 0,474$ ).

Таким образом сравнительное исследование выявило значительные недостатки ауто-венозных и ауто-артериальных трансплантатов как кондуитов для тубулизации ветвей лицевого нерва. Венозные трансплантаты, из-за низкой упругости, подвергались сдавлению и деформации в 100% случаев, что препятствовало аксональному росту и способствовало выскальзыванию концов нерва (80%). Артериальные трансплантаты, будучи более упругими, демонстрировали меньшую частоту выскальзывания (20%) но также подвергались деформации и сдавлению в 80% и лишь в 20% случаев обеспечивали частичное прораствание аксонов.

Полученные данные указывают на необходимость разработки кондуита с повышенной механической стабильностью, способного противостоят сдавлению окружающими тканями и сохранять просвет. Критерии оптимального кондуита должны включать:

1. Достаточную упругость для сохранения формы и просвета.
2. Биосовместимость для минимизации реакции со стороны окружающих тканей.
3. Адекватный диаметр, соответствующий ветвям лицевого нерва (0,96–1,03 мм).
4. Возможность надежной фиксации концов нерва для предотвращения выскальзывания.
5. Гладкость наружной и внутренней поверхностей.

### **3.3. Экспериментальные исследования определения оптимальных критериев подбора доступных проводников для тубулизации ветвей лицевого нерва**

Так как ауто-венозные и ауто-артериальные трансплантаты показали низкую механическую стабильность, то нами в качестве перспективной альтернативы было решено провести экспериментальные исследования использования синтетических проводников. Разработать критерии подбора их оптимальных характеристик, для улучшения результатов восстановительных операций.

Целью данной серии является определение критериев подбора оптимальных синтетических проводников для тубулизации щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва у белых крыс на основе оценки их механических свойств и эффективности регенерации.

При этом:

1. Оценить механические свойства синтетических проводников (сопротивляемость просвета и эластичность) для определения их пригодности в условиях подвижных тканей лицевого отдела.

2. Провести сравнительное исследование синтетических проводников с различной степенью упругости в экспериментальной модели повреждения ветвей лицевого нерва.

3. Разработать критерии подбора оптимального синтетического кондуита, обеспечивающего успешное прорастание аксонов и минимизацию осложнений.

Исследование выполнено на 12 крысах в 24 опытах. Создавали экспериментальную модель повреждения щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва и дефект протяженностью 10 мм путем иссечения участка нерва. Длина кондуита составляла 14 мм для погружения концов нерва на 2 мм с каждой стороны без натяжения.

### **Оценка механических свойств проводников**

Синтетические проводники были разделены на три группы по степени упругости:

1. **Мягкие:** сопротивляемость просвета (СП) 60–195 г, модуль эластичности (ЭП) 5,78–7,70 кПа.
2. **Средние:** СП 200–250 г, ЭП 8,66–13,9 кПа.
3. **Жесткие:** СП 255–315 г, ЭП 17,3–69,3 кПа.

Модуль эластичности (ЭП) (таблица 6) и сопротивляемость просвета (СП) рассчитывались по ранее описанной методике.

Таблица 6 - Зависимость модуля эластичности от смещения конца трубки

Смещение (мм)	ЭП (кПа)	Визуализация уровня отклонения в мм
1	69,3	
2	34,7	
3	23,1	
4	17,3	
5	13,9	
6	11,6	
7	9,9	
8	8,66	
9	7,70	
10	6,94	
11	6,3	
12	5,78	

### Экспериментальная тубулизация

В 24 опытах использовали проводники с различными характеристиками (по 8 опытов на каждую группу):

- **Мягкие:** СП 60, 95, 110, 195 г; ЭП 5,78, 6,3, 6,94, 7,70 кПа (по 2 опыта на каждый).
- **Средние:** СП 200, 215, 235, 250 г; ЭП 8,66, 9,9, 11,6, 13,9 кПа (по 2 опыта на каждый).

- **Жесткие:** СП 255, 280, 295, 315 г; ЭП 17,3, 23,1, 34,7, 69,3 кПа (по 2 опыта на каждый).

Кондуиты фиксировали в ложе, рану ушивали послойно. Животных выводили из эксперимента на 21-й день, проводили вскрытие операционной раны и морфологический анализ с использованием операционного микроскопа (увеличение  $\times 10$ ). Оценивали состояние кондуита (смещение, сдавление, перегибы), положение концов нерва и прорастание аксонов (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительные результаты использования синтетических проводников

Группа	Кол-во опытов	СП (г)	ЭП (кПа)	Состояние кондуита	Состояние нерва
Мягкие	8	60–195	5,78–7,70	В 5 опытах сдавление и перегибы, в 2 выскальзывание центрального конца, в 1 проксимального.	Хаотичное разрастание с невромой в 6 опытах внутри кондуита, в 2 вне. Прорастание аксонов отсутствует.
Средние	8	200–250	8,66–13,9	В 7 опытах кондуит не смещен, сохраняет просвет, синхронизируется с тканями. В 1 незначительное смещение проксимального конца проводника	В 8 опытах прорастание аксонов до периферического конца.
Жесткие	8	255–315	17,3–69,3	В 7 опытах смещение, в 3 выскальзывание центрального конца, в 2 периферического, в 2 обоих концов. В 1 смещение без выскальзывания.	В 5 опытах неврома вне кондуита, в 2 у периферического конца, в 1 прорастание аксонов до периферического конца.

В результате использования **мягких проводников** (СП 60–195 г, ЭП 5,78–7,70 кПа): в 100% случаев наблюдалось сдавление и перегибы, в 37,5% (3/8) – выскальзывание концов. Прорастание аксонов отсутствовало, во всех случаях формировалась неврома (в 75% внутри кондуита, в 25% вне).

**Средние проводники** (СП 200–250 г, ЭП 8,66–13,9 кПа): В 100% (8/8) случаев кондуит сохранял просвет и позицию, обеспечивая прорастание аксонов до периферического конца.

**Жесткие проводники** (СП 255–315 г, ЭП 17,3–69,3 кПа): В 87,5% (7/8) случаев отмечалось смещение, в 62,5% (5/8) — выскальзывание концов. Прорастание аксонов наблюдалось в 12,5% (1/8), в остальных случаях формировалась неврома.

Результаты сравнения синтетических и ауто-сосудистых проводников представлены на Рисунке 8.

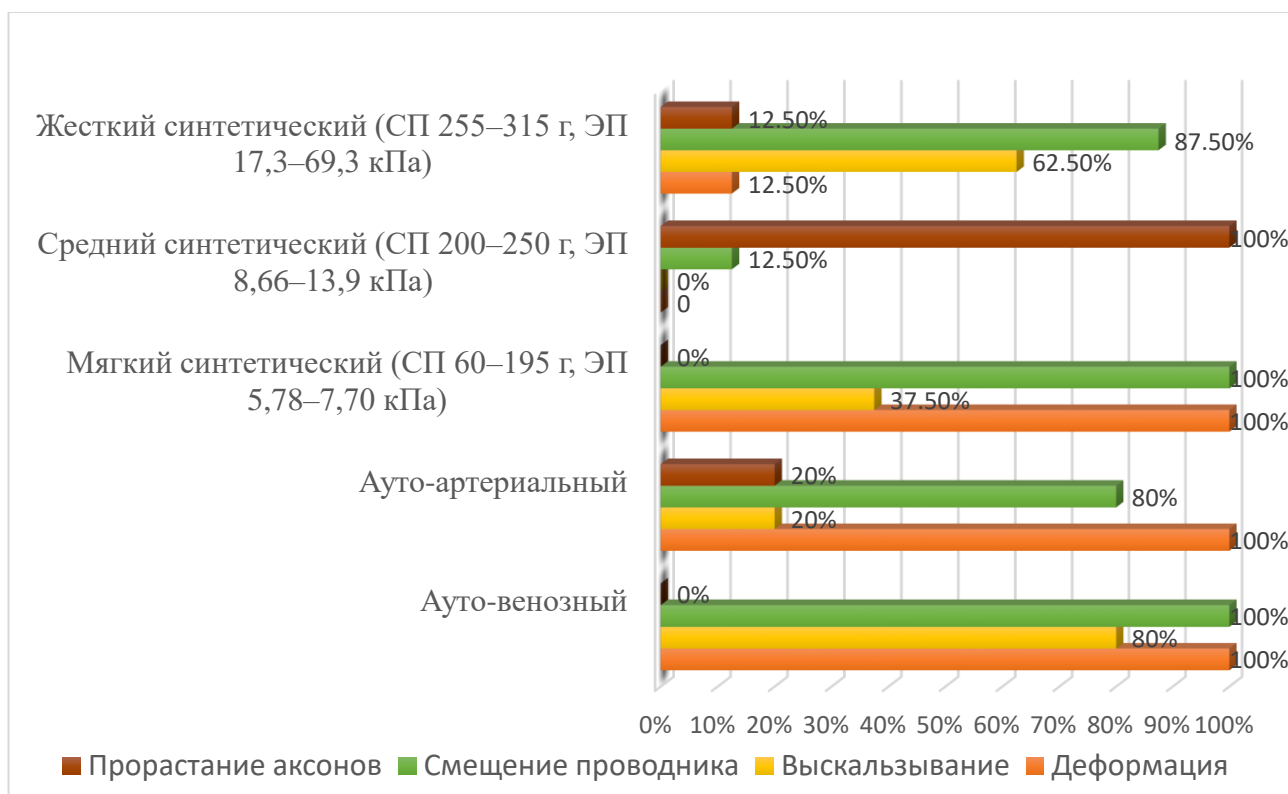


Рисунок 8 – результаты использования кондуитов

**Статистический анализ** данных, представленных в таблице 8, проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США). Категориальные показатели (деформация, выскальзывание, смещение, прорастание аксонов) сравнивались для пяти групп кондуитов: ауто-венозных, ауто-артериальных, мягких, средних и жестких синтетических.

Для анализа частот показателей между группами применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса для учета малых ожидаемых частот. Экспериментальные исследования показали следующие результаты:

**Проращение аксонов:**  $\chi^2 = 31,43$ ,  $df = 4$ ,  $p < 0,001$ . Средние синтетические кондуиты показали 100% проращение аксонов, что значительно выше, чем в других группах (0 – 20%).

**Деформация:**  $\chi^2 = 37,14$ ,  $df = 4$ ,  $p < 0,001$ . Средние синтетические кондуиты не имели деформации (0%), в отличие от других групп (12,5 – 100%).

**Выскальзывание:**  $\chi^2 = 17,14$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,0018$ . Средние кондуиты показали отсутствие выскальзывания (0%), что лучше, чем в других группах (20 – 80%).

**Смещение:**  $\chi^2 = 22,86$ ,  $df = 4$ ,  $p < 0,001$ . Средние кондуиты показали минимальное смещение (12,5%).

Для парного сравнения средних синтетических кондуитов с каждой из других групп по показателю проращения аксонов применялся точный критерий Фишера:

Средние / ауто-венозные:  $p = 0,0002$ .

Средние / ауто-артериальные:  $p = 0,0011$ .

Средние / мягкие синтетические:  $p = 0,0003$ .

Средние / жесткие синтетические:  $p = 0,0012$ .

Все различия статистически значимы ( $p < 0,0125$  с учетом поправки Бонферрони). Средние синтетические кондуиты (СП 200 – 250 г, ЭП 8,66 – 13,9 кПа) демонстрируют значительное превосходство по эффективности регенерации (проращение аксонов) и стабильности (отсутствие деформации и выскальзывания, минимальное смещение) по сравнению с другими типами кондуитов.

### Резюме

В ходе исследования определены и статистически обоснованы оптимальные механические параметры синтетических проводников, пригодных для тубулизации мышечных ветвей лицевого нерва. Выбор данных параметров диктовался анатомо-функциональными особенностями области: нервы расположены в подвижной зоне лица, подверженной постоянным смещениям. В связи с этим кондуит должен одновременно обладать достаточной жёсткостью для сохранения просвета и

эластичностью, позволяющей синхронизироваться с движениями окружающих тканей без смещения и травматизации.

Установлено, что оптимальными характеристиками обладают проводники средней упругости с сопротивляемостью просвета (СП) в диапазоне 200 – 250 г и модулем эластичности (ЭП) 8,66 – 13,9 кПа. В 100% наблюдений такие кондуиты сохраняли исходное положение, не деформировались, не сдавливались окружающими тканями и обеспечивали направленное прорастание аксонов от проксимального до дистального конца.

Напротив, мягкие проводники (СП 60 – 95 г, ЭП 5,78 – 7,70 кПа) в 100% случаев подвергались сдавлению, перегибам и сплющиванию просвета, что делало невозможным направленный аксональный рост. Регенерация в этой группе носила хаотичный характер и сопровождалась образованием невром, аналогично тому, что наблюдалось при использовании ауто-венозных трансплантатов. Это свидетельствует о том, что недостаточная механическая стабильность кондуита нивелирует потенциальные преимущества такого кондуита.

Жесткие проводники (СП 255 – 315 г, ЭП 17,3 – 69,3 кПа), несмотря на устойчивость к сдавлению, в 87,5% случаев смещались, что приводило к выскальзыванию одного или обоих концов нерва (62,5%) и, как следствие, к формированию невром. Лишь в единичных наблюдениях (12,5%) выявлялось частичного прорастания аксонов. Полученные данные указывают на то, что избыточная жёсткость так же неприемлема, как и недостаточная, поскольку такой кондуит неспособен синхронизироваться с подвижностью окружающих тканей.

Таким образом, на основании результатов эксперимента сформулированы **ключевые критерии**, которым должен отвечать синтетический кондуит, предназначенный для тубулизации ветвей лицевого нерва:

1. **Сопротивляемость просвета (СП)** в пределах 200 – 250 г, обеспечивающая устойчивость к сдавлению окружающими тканями.

2. **Модуль эластичности (ЭП)** в диапазоне 8,66 – 13,9 кПа, позволяющий кондуиту синхронно смещаться с тканями без потери контакта с концами нерва.

3. **Гладкость** внутренней поверхности обеспечивает беспрепятственное прорастание аксонов, а гладкость наружной поверхности снижает тварматизацию тканей при движении и предотвращает смещение кондуита.

4. **Биосовместимость** материала, снижает вероятность воспаления и реакцию на инородное тело.

Разработанные в ходе исследований количественные критерии могут быть использованы при проектировании новых биоинженерных конструкций, предназначенных для восстановления целостности ветвей лицевого и других периферических нервов. Они позволяют стандартизировать подход при выборе проводников для восстановления целостности ветвей лицевого нерва и могут стать основой при формировании клинических рекомендаций.

#### **3.4. Экспериментальное исследования влияния различных доступных сред в кондуите на регенерацию ветвей лицевого нерва**

Актуальные способы способствующие аксоногенезу включают использование: аутотрансплантатов, синтетических кондуитов и биологических наполнителей. Одним из перспективных методов является тубулизация — использование полых проводников, заполненных биологическими или другими средами, для направленного роста аксонов.

Целью данного исследования стало сопоставительное изучение влияния различных доступных сред (изотонический раствор NaCl, ауто-кровь, ауто-плазма и отсутствие наполнителя) в кондуите на регенерацию ветвей лицевого нерва в условиях экспериментальной модели травмы. Задачи включали разработку методики выполнения, оценку динамики роста аксонов и определение доступной оптимальной среды для аксоногенеза.

Исследование проведено на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 300 – 400 г в возрасте 4 – 6 месяцев.

Модель травмы создавалась по нашей методике на щечной и краевой нижнечелюстной ветвях лицевого нерва. После обнажения ветвей создавался дефект длиной 10 мм путем иссечения участка нерва.

Для тубулизации использовался синтетический конduit с показателями СП-235 г и ЭП-11,6 кПа, длиной 12 мм и внутренним диаметром 1,5 мм. Конduit фиксировался в ране одиночными узловыми швами к фасциям окружающих тканей. В зависимости от серии эксперимента в просвет кондуита вводились следующие наполнители:

**Серия 1:** изотонический раствор NaCl (0,9%, 0,05 мл).

**Серия 2:** ауто-кровь (0,05 мл), полученная из хвостовой вены животного.

**Серия 3:** ауто-плазма (0,05 мл), выделенная путем центрифугирования ауто-крови (3000 об/мин, 15 мин).

**Серия 4 (контрольная):** конduit оставался пустым.

Каждая серия включала 10 животных. Оценку результатов и забор экспериментального материала производили на 6 ( $n = 5$ ) и 8 ( $n = 5$ ) сутки после операции путем передозировки анестетика (Золетил 100 мг/кг). После вскрытия трубчатого кондуита замерялась с помощью микроскопа и цифрового штангенциркуля длина проросших в зоне дефекта аксонов. Среднесуточный прирост вычислялся делением общей длины на количество суток.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета SPSS 22.0. Для каждой из групп рассчитывалась: медиана (серединное значение) ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ) и 95%-ный доверительный интервал ( $CI$ ). Тестом Шапиро-Уилка проверялась нормальность распределения данных. Критерий Манна-Уитни ( $U$ -тест) применялся для сравнения групп с непараметрическими

данными, а при нормальном распределении использовался t-тест для независимых выборок. Многогрупповое сравнение проводилось с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим пост-хок тестом Тьюки при нормальном распределении или критерия Краскела-Уоллиса для ненормального распределения. Уровень статистической значимости установлен на  $p < 0,05$ . Для оценки динамики роста аксонов между 6-м и 8-м днями внутри групп применялся парный t-тест или критерий Уилкоксона в зависимости от нормальности данных.

Для каждой группы рассчитаны медиана, среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), 95%-ный доверительный интервал (CI) и среднесуточный прирост аксонов. Тест Шапиро-Уилка показал, что данные в большинстве групп имеют нормальное распределение ( $p > 0,05$ ), за исключением группы с ауто-кровью на 6-е сутки ( $p = 0,042$ ), что обусловило использование как параметрических, так и непараметрических методов анализа. Результаты измерения длины проросших аксонов в зависимости от используемого наполнителя кондуита представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика роста аксонов в зависимости от наполнителя кондуита

Серия	День	Диапазон длины, мм	Медиана мм	M ± SD, мм	95% CI, мм	Прирост мм/сутки
NaCl	6	5,8–6,2	6,0	6,0 ± 0,16	5,82–6,18	1,0
	8	7,9–8,1	8,0	8,0 ± 0,08	7,90–8,10	1,0
Ауто-кровь	6	5,0–5,4	5,2	5,2 ± 0,18	4,99–5,41	0,7
	8	6,4–7,0	6,8	6,8 ± 0,24	6,52–7,08	0,8
Ауто-плазма	6	8,9–9,2	9,0	9,0 ± 0,13	8,85–9,15	1,5
	8	12,4–13,3	12,5	12,7 ± 0,36	12,30–13,10	1,6
Контроль (пустой)	6	5,6–6,0	5,8	5,8 ± 0,15	5,63–5,97	1,0
	8	7,6–8,0	7,8	7,8 ± 0,16	7,62–7,98	1,0

**Серия 1 (NaCl):** на 6-е сутки длина проросших аксонов составила в среднем  $6,0 \pm 0,16$  мм (медиана 6,0 мм), с 95% CI от 5,82 до 6,18 мм, среднесуточный

прирост – 1,0 мм. На 8-е сутки длина увеличилась до  $8,0 \pm 0,08$  мм (медиана 8,0 мм; 95% CI: 7,90–8,10 мм), прирост остался стабильным – 1,0 мм/сутки. Парный t-тест показал значимый рост между 6-м и 8-м днями ( $t = 23,4$ ;  $p < 0,001$ ).

**Серия 2 (ауто-кровь):** на 6-е сутки длина аксонов составила  $5,2 \pm 0,18$  мм (медиана 5,2 мм; 95% CI: 4,99–5,41 мм), прирост – 0,7 мм/сутки. На 8-е сутки –  $6,8 \pm 0,24$  мм (медиана 6,8 мм; 95% CI: 6,52–7,08 мм), прирост – 0,8 мм/сутки. Рост между днями значим по критерию Уилкоксона ( $Z = - 2,02$ ;  $p = 0,043$ ). Наличие сгустков крови в кондуите могло замедлить аксоногенез.

**Серия 3 (ауто-плазма):** на 6-е сутки длина аксонов достигла  $9,0 \pm 0,13$  мм (медиана 9,0 мм; 95% CI: 8,85–9,15 мм), прирост – 1,5 мм/сутки. На 8-е сутки –  $12,7 \pm 0,36$  мм (медиана 12,5 мм; 95% CI: 12,30–13,10 мм), прирост – 1,6 мм/сутки. Парный t-тест подтвердил значимый прирост ( $t = 19,8$ ;  $p < 0,001$ ). Это самая высокая динамика среди всех групп.

**Серия 4 (контроль):** на 6-е сутки длина аксонов составила  $5,8 \pm 0,15$  мм (медиана 5,8 мм; 95% CI: 5,63–5,97 мм), прирост – 1,0 мм/сутки. На 8-е сутки –  $7,8 \pm 0,16$  мм (медиана 7,8 мм; 95% CI: 7,62–7,98 мм), прирост – 1,0 мм/сутки. Рост значим ( $t = 22,1$ ;  $p < 0,001$ ).

### Межгрупповой анализ

1. Однофакторный ANOVA на 6-е сутки показал значимые различия между группами ( $F = 112,3$ ;  $p < 0,001$ ). Пост-хок тест Тьюки выявил, что группа с ауто-плазмой значительно превосходит остальные ( $p < 0,01$  для всех парного сравнения), тогда как различия между NaCl, ауто-кровью и контролем незначимы ( $p > 0,05$ ).

2. На 8-е сутки ANOVA также подтвердил различия ( $F = 148,7$ ;  $p < 0,001$ ), с аналогичным преимуществом ауто-плазмы ( $p < 0,01$ ). Группа с ауто-кровью показала худшие результаты по сравнению с NaCl и контролем ( $p = 0,038$  и  $p = 0,049$  соответственно).

3. Критерий Манна – Уитни подтвердил значимость различий между ауто-плазмой и другими группами  $U < 10$ ;  $p < 0,01$  для всех пар.

### Дополнительные наблюдения

Коэффициент вариации  $CV = SD/M \times 100\%$  был минимальным в группе с ауто-плазмой 1,4% на 6 сутки и 2,8% на 8 сутки, что указывает на высокую стабильность результатов. В группе с ауто-кровью CV составил 3,5% и 3,5% соответственно, отражая большую вариабельность.

Коэффициент Пирсона - корреляционный анализ между среднесуточным приростом и типом наполнителя показал сильную положительную связь для ауто-плазмы  $r = 0,92$ ;  $p < 0,01$ , в отличие от других групп  $r < 0,3$ ;  $p > 0,05$ .

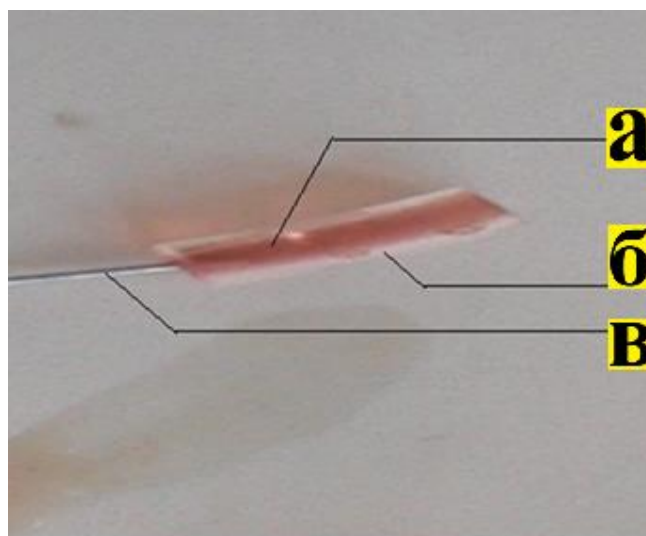
Полученные в ходе экспериментов данные свидетельствуют о влиянии наполнителей кондуита на регенерацию ветвей лицевого нерва. Использование изотонического раствора NaCl не продемонстрировало преимуществ по сравнению с контрольной группой, что, вероятно, связано с его быстрой резорбцией.

Ауто-кровь, показала худшие результаты, что вероятно обусловлено формированием сгустков внутри трубчатого проводника как дополнительного препятствия на пути роста аксонов.

Наилучшие показатели выявлены при использовании ауто-плазмы, что, вероятно, связано с наличием в ней факторов роста (PDGF, TGF- $\beta$ ), обеспечивающих метаболическую поддержку аксонов.

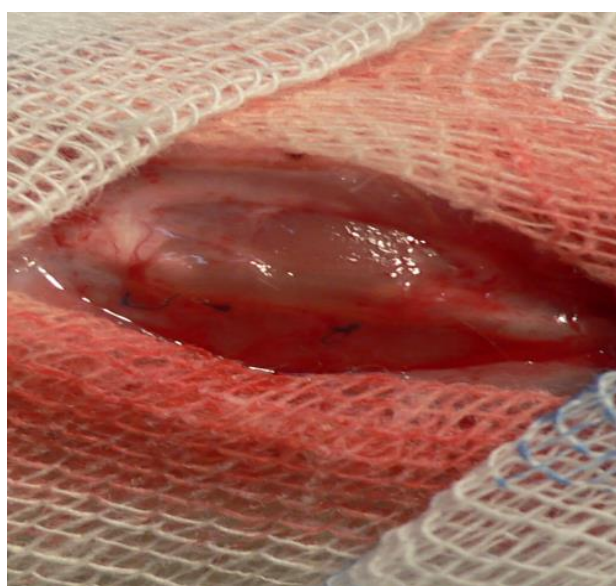
Вскрытие и результат использования плазмы в проводнике показан в серии иллюстраций (рисунок 9 - 15). На рисунке 9 указан источник подачи аутоплазмы – (в), полый трубчатый кондуит – (б) прозрачность стенок которого позволяет визуализировать равномерное распределение аутологичной плазмы – (а), представляющей собой депо в просвете проводника и обеспечивающей благоприятные условия для регенерации аксонов. Структура биосовместимого

проводника имеет гладкую внутреннюю поверхность минимизирует сопротивление при прорастании аксонов.



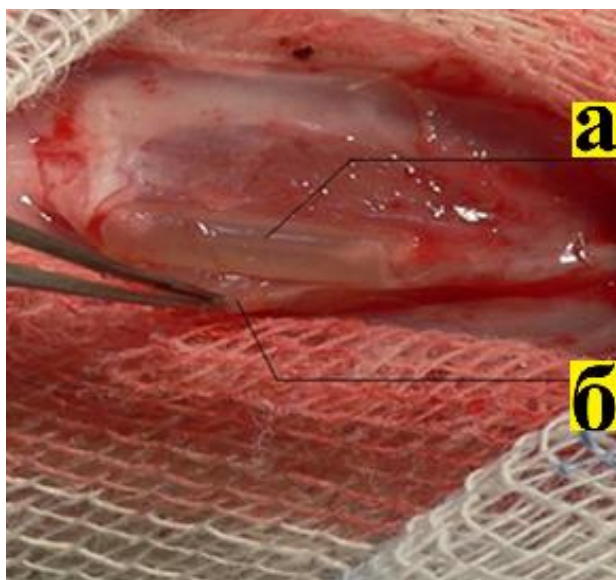
*Рисунок 9* – Процесс заполнения просвета кондуита аутоплазмой

На рисунке 10 мы над поверхностью кондуита виден сформировавшийся соединительнотканый ауто-футляр, который плотно обволакивает трубчатый проводник, обеспечивая стабильность его положения в тканях и дополнительную защиту зоны регенерации. Структура футляра имеет однородный вид, что характеризует успешную интеграцию проводника в окружающие ткани и отсутствие воспалительных реакций.



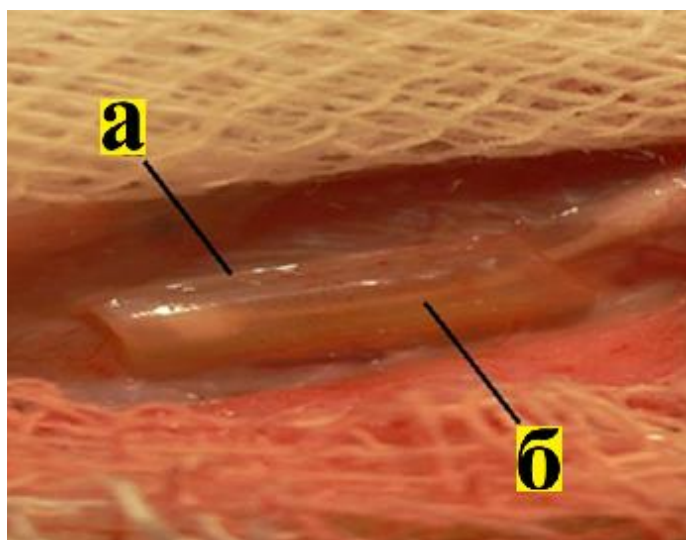
*Рисунок 10* - Проводник, заполненный аутоплазмой, под сформированным футляром на 8 сутки после имплантации

На рисунке 11 трубчатый проводник – (а), частично освобожденный от футляра – (б) который рассечен и оттянут в стороны. Конduit демонстрирует стабильность своего положения и сохранность структуры. Ауто-футляр представляет собой эластичную пластинку. Регенеративные процессы проходят в отсутствии признаков воспаления и фиброзных разрастаний.



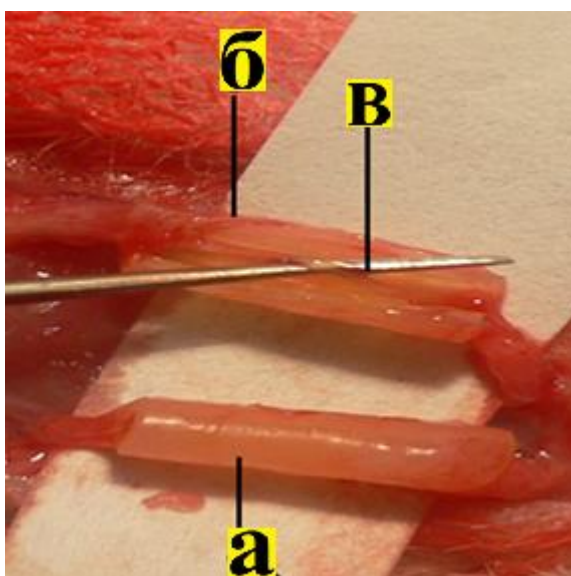
*Рисунок 11* – Процесс выделения проводника из окружающего соединительнотканного футляра на 8 сутки после операции

На рисунке 12 представлен обнаженный проводник – (а) и регенерированное нервное волокно – (б), видимое через прозрачную стенку трубчатого кондуита. Проводник сохраняет свою структуру, не теряя прочностных и эластических свойств. Данный рисунок в совокупности с морфологическим подтверждением подчеркивает эффективность использования ауто-плазмы для стимуляции роста нервных волокон в просвете гладкостенного трубчатого проводника.



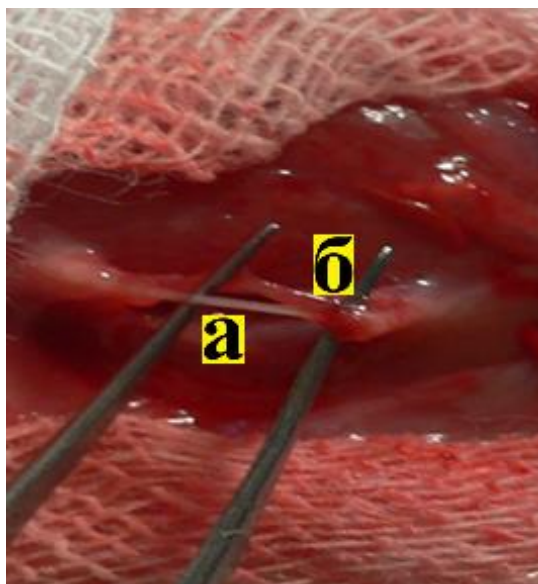
*Рисунок 12* – На данном рисунке представлен обнаженный проводник, в просвете которого виден проросший нерв на 8-е сутки после операции

На рисунке – 13 видны два проводника, выделенных из окружающих тканей на 8 сутки после операции, один цельный – (а), второй вскрыт после продольного рассечения. В просвете вскрытого проводника виден проросший нерв —(в), который проходит от проксимального конца нерва до дистального. Второй не рассечённый демонстрирует сохранность структуры и отсутствие деградации материала. Данный рисунок также подтверждает эффективность ауто-плазмы как наполнителя трубчатого проводника для регенерации нерва.



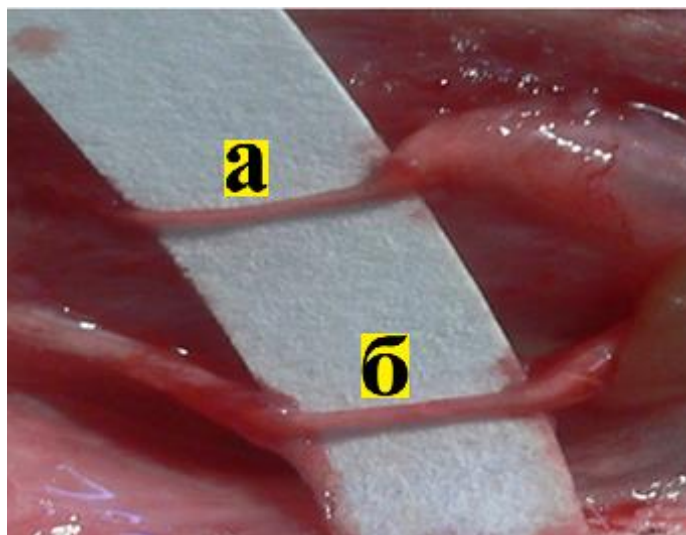
*Рисунок 13* – На 8 сутки после операции два проводника, выделенных из окружающих тканей, один из которых вскрыт после продольного рассечения

На рисунке 14 – проросший через проводник заполненный аутоплазмой нерв, который демонстрирует свою целостность на всем протяжении, после вскрытия и удаления трубчатого кондуита. Рисунок демонстрирует чётко выраженное нервное волокно – (а), и рассеченный аутофутляр, сформировавшийся над кондуитом – (б).



*Рисунок 14* - На данном рисунке показан результат после удаления проводника на 8 сутки после операции

На рисунке 15 видны регенерированные щечная – (а) и краевая нижнечелюстная – (б) ветви лицевого нерва, которые имеют непрерывную структуру, без признаков рубцевания или дегенерации. Участки восстановленного нерва имеют анатомически правильную форму, что в дополнении с морфологией подтверждает успешное преодоление дефекта в просвете трубчатого проводника.



*Рисунок 15* – Восстановленные участки дефектов нервов на 8 сутки после удаления проводника, заполненного ауто-плазмой

Морфологические исследования, проведенные на операционно-биопсийном материале, выявили ключевые особенности регенераторных процессов в зависимости от используемого наполнителя кондуита.

На 6 сутки после операции наблюдалась выраженная пролиферативная активность нейролеммоцитов, а также начало роста осевых цилиндров. Регенерирующие аксоны формировались в организованные пучки, проникающие внутрь полихлорвинилового трубчатого проводника. В эти же сроки в периферическом отрезке резецированного нерва происходила валлеровская дегенерация, распад аксонов и миелиновой оболочки при сохранении шванновской оболочки (рисунки 16, 17).

На рисунке 16 – на 6 день после операции, видны интактные нервные стволы – (а), которые демонстрируют нормальную морфологию нервных волокон с сохраненной структурой осевых цилиндров, окруженных шванновской оболочкой, отсутствуют признаки дегенерации и воспаления. Проксимальная часть поврежденного нерва – (б), характеризуется выявлением начальной стадии регенерации, в виде активной пролиферации нейролеммоцитов (шванновских клеток), формирующих пути для роста аксонов. Осевой цилиндр частично

сохраняет свою структуру, но наблюдаются признаки посттравматической реорганизации.

На рисунке 17 – видна валлеровская дегенерация нервных волокон – (б), распад аксонов и миелиновой оболочки дистального сегмента. Швановская оболочка – (а) сохраняется, выполняя роль каркаса для будущей регенерации.

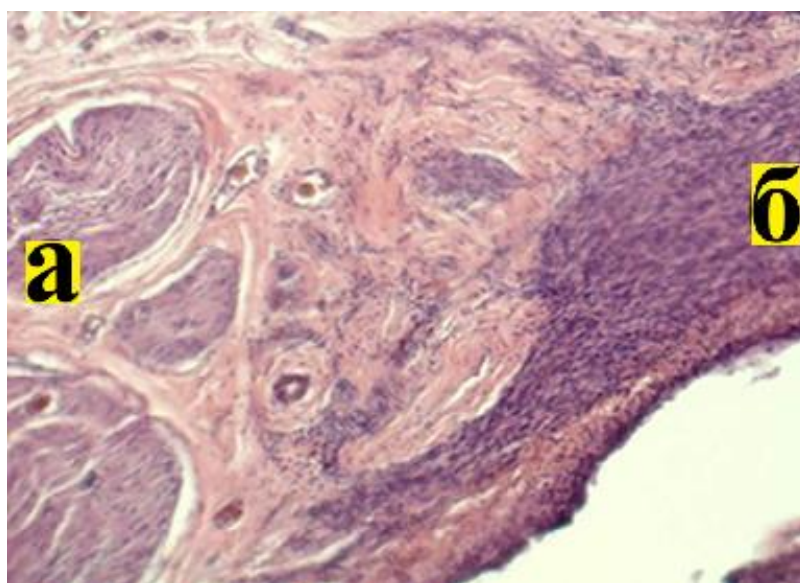


Рисунок 16 – Проксимальная часть поврежденного нерва (увеличение  $\times 100$ )

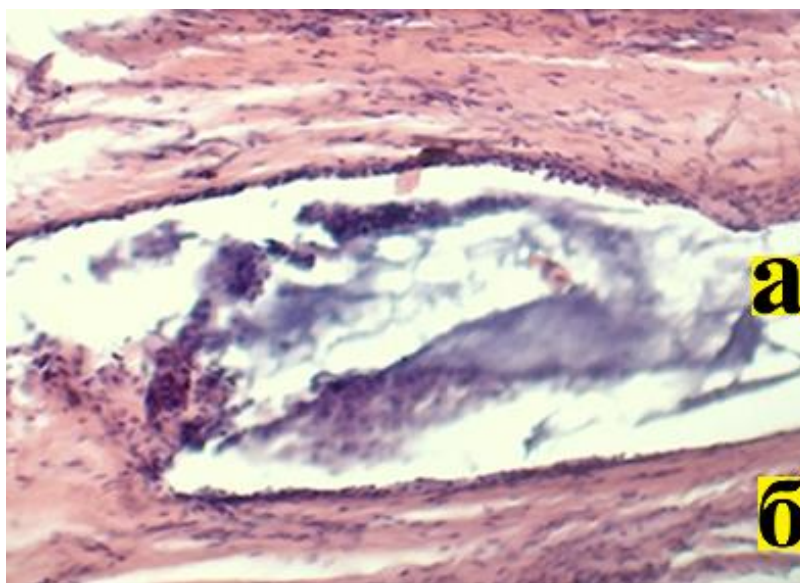


Рисунок 17 – Дистальный отрезок травмированного нерва (увеличение  $\times 100$ )

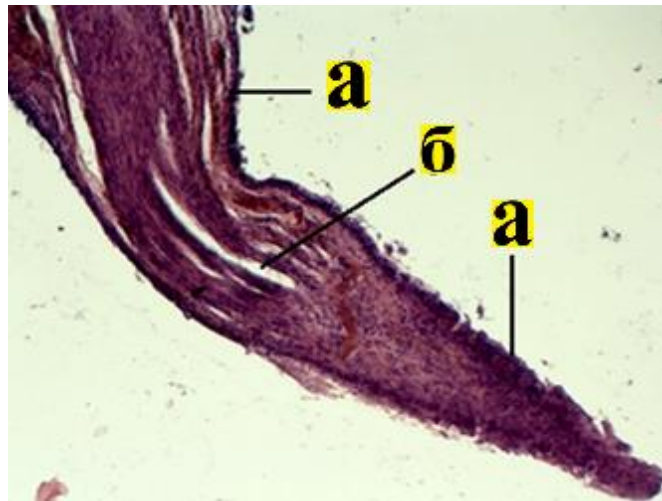
К 8 суткам в проводниках с аутогенной кровью формировался новообразованный нервный ствол с пучками фибрилл, окруженных швановской оболочкой, однако наблюдалось геморрагическое пропитывание периневральной ткани и гемосидероз (рисунки 18 – 24).

На рисунке 18 - наблюдается активное разрастание осевых цилиндров – (б), сопровождающееся посттравматическими геморрагиями и гемосидерозом – (а) (отложением гемосидерина в тканях). На рисунке 19 также виден гемосидероз – (а), осевой цилиндр – (б). на 6 сутки отмечается выраженная пролиферация нейролеммоцитов, формирующих пути для аксонов, и очаговые геморрагии, свидетельствующие о продолжающемся посттравматическом воспалении.

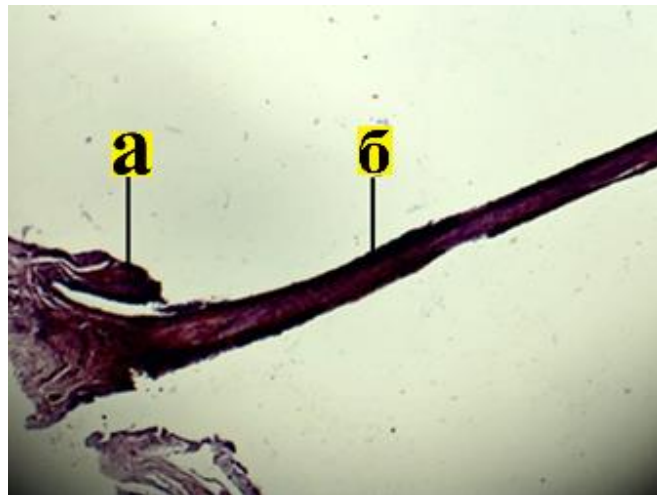
На рисунке 20 - регенерированные нервные волокна – (б) с организованными пучками фибрилл, окруженных швановской оболочкой – (а). На рисунке 21 определяется наличие свертков крови – (а) в периневральной ткани при использовании аутогенной крови в проводнике. Регенерирующий осевой цилиндр – (б) окружённый зонами геморрагий.



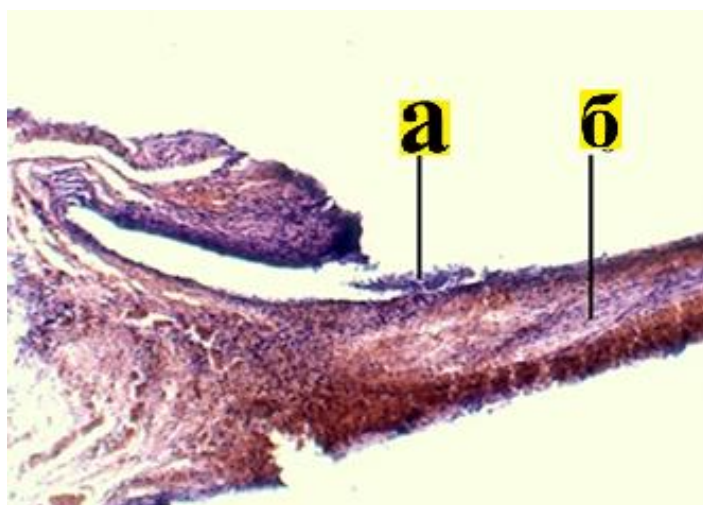
Рисунок 18 – Проксимальный конец регенерирующего нерва на 8 сутки после операции в проводнике с депо аутогенной крови (увеличение  $\times 100$ )



*Рисунок 19* – Терминальный сегмент регенерирующего нерва на 6 сутки (увеличение  $\times 100$ )



*Рисунок 20* – Регенерирующий нерв на 8 сутки после операции, извлеченный из полихлорвинилового проводника (увеличение  $\times 40$ )



*Рисунок 21* – Регенерирующий нерв на 8 сутки после операции, извлеченный из полихлорвинилового проводника (увеличение  $\times 100$ )

На рисунке 22 отображена структура нерва, характеризующаяся формированием организованных пучков нервных волокон, окруженных швановской оболочкой, что указывает на успешное течение регенеративного процесса, но на рисунке 23 под большим увеличением – выявляется геморрагическое пропитывание периневральной соединительной ткани – (б), связанное с введением аутогенной крови. Осевой цилиндр – (а) сохраняет регенеративную активность.

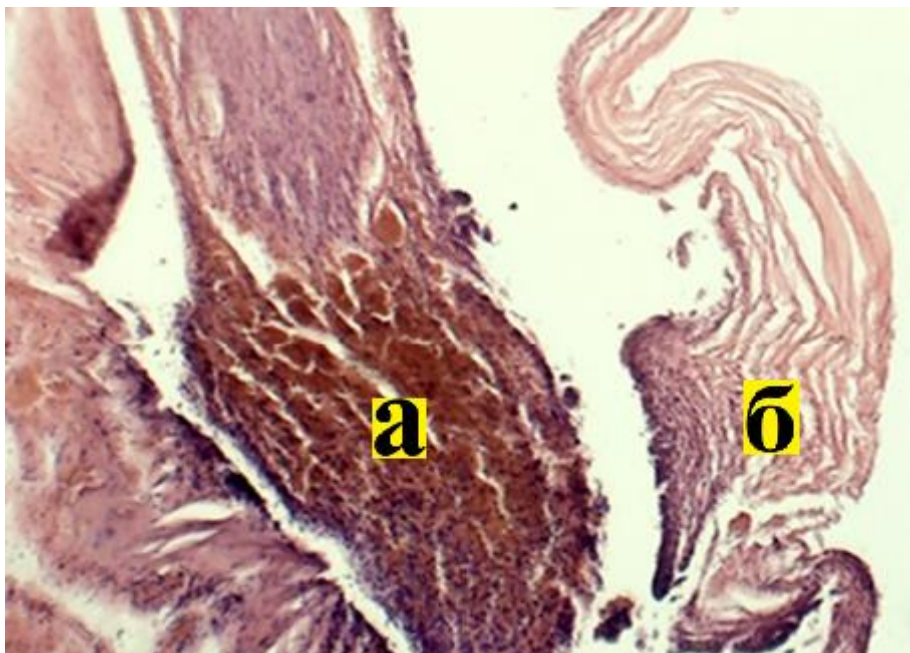
На рисунке 24 видны: осевой цилиндр – (а), швановская оболочка – (б), на 8-е: сутки после операции, отмечается геморрагическое пропитывание и свободная локализация нервных волокон внутри расширенного просвета швановской оболочки.



*Рисунок 22* – Регенерирующий нервный ствол на 8 сутки после операции в проводнике с аутогенной кровью (увеличение  $\times 40$ )



*Рисунок 23* – Регенерирующий нервный ствол на 8 сутки после операции в проводнике с аутогенной кровью (увеличение  $\times 100$ )

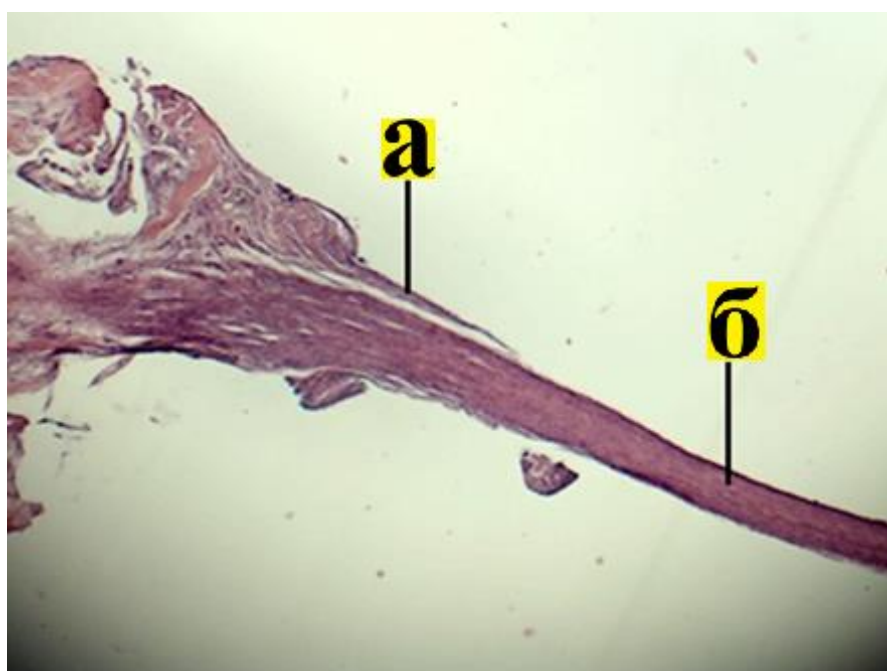


*Рисунок 24* – Терминальный отдел регенерирующего нерва с аутогенной кровью на 8 сутки после операции (увеличение  $\times 100$ )

В трубчатых проводниках с аутогенной плазмой регенерация протекала без признаков геморрагий, что характеризовалось более упорядоченным ростом

аксонов (рисунки 25, 26) и это свидетельствует о более чистом регенеративном процессе в сравнении с аутогенной кровью.

Структура регенерированного нерва на рисунке 25, демонстрирует пучки нервных волокон – (а), окруженные швановской оболочкой – (б), без признаков геморрагий или гемосидероза. Под более высоким увеличением на рисунке 26 видны пучки нервных волокон – (а) внутри швановской оболочки – (б), которые демонстрируют высокую степень организации.



*Рисунок 25* – Регенерирующий нерв на 8 сутки после операции в проводнике с аутогенной плазмой (увеличение  $\times 40$ )

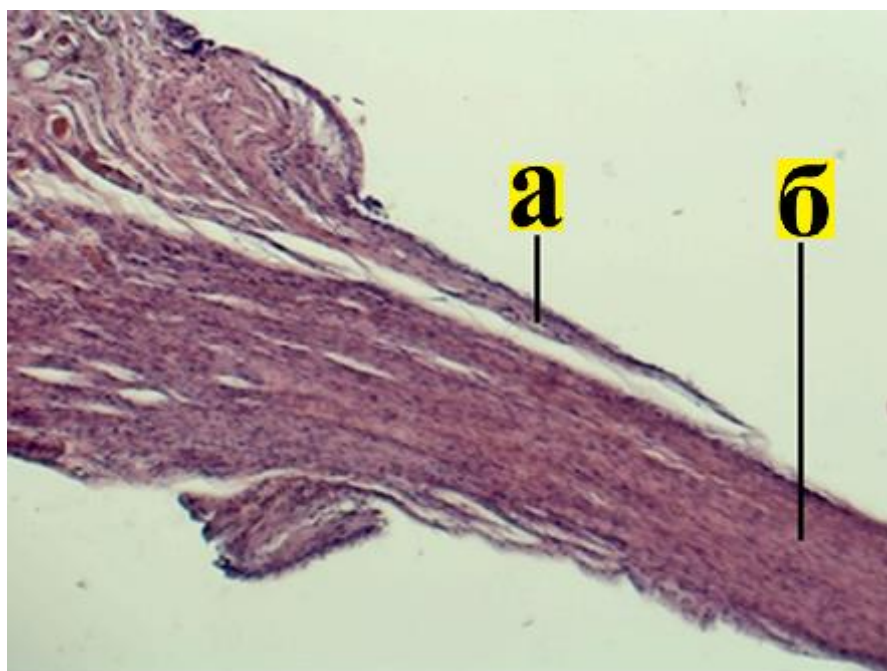


Рисунок 26 – Регенерирующий нерв в проводнике с аутогенной плазмой на 8 сутки после операции (увеличение  $\times 100$ )

Полученные данные свидетельствуют о различном влиянии наполнителей кондуита на регенерацию ветвей лицевого нерва [25, 26]. Использование изотонического раствора NaCl не продемонстрировало преимуществ по сравнению с контрольной группой, что, вероятно, связано с его быстрой резорбцией. Аутокровь, напротив, показала худшие результаты, что может быть обусловлено формированием сгустков, препятствующих свободному росту аксонов. Наилучшие показатели зафиксированы при использовании ауто-плазмы, что, вероятно, связано с наличием в ней факторов роста (PDGF, TGF- $\beta$ ), обеспечивающих метаболическую поддержку аксонов.

Таким образом, в условиях эксперимента использование ауто-плазмы в качестве наполнителя кондуита обеспечивает оптимальные условия для направленной регенерации ветвей лицевого нерва, демонстрируя среднесуточный прирост аксонов до 1,6 мм. Метод обладает потенциалом для клинического применения и защищен патентом РФ № RU 2700258 C1.

## Резюме

Полученные данные, позволяют констатировать, что депо аутогенной плазмы в просвете проводника обеспечивает не только беспрепятственную направленную регенерацию по гладкостенной тубуле, но и, по-видимому, благоприятно влияет на метаболические процессы, происходящие при этом, оказывая стимулирующее воздействие на регенерацию аксонов центральных концов мышечных ветвей лицевого нерва [26, 88].

Морфологические исследования подтвердили, что тубулизация с использованием полихлорвиниловых проводников и депо аутогенной плазмы способствует ускоренной и направленной регенерации лицевого нерва. Применение аутогенной плазмы минимизирует геморрагическое пропитывание и воспалительные реакции, обеспечивая более упорядоченное формирование нервных пучков [25, 26]. Введение аутогенной крови, напротив, сопровождается гемосидерозом и геморрагиями, что может замедлять регенеративный процесс.

### **3.5. Экспериментальная разработка и апробирование модифицированной конструкции проводника для направленной регенерации нервов**

Как было установлено в предыдущих сериях экспериментов, синтетические проводники обладают рядом преимуществ, включающих возможность подбора оптимальной жесткости, эластичности и стабильности формы. Однако одним из существенных недостатков остается необходимость повторного оперативного вмешательства для их удаления после завершения регенерации нерва. Еще в 2009 году нами было предложено оригинальное техническое решение, позволяющее решить эту проблему (Патент № RU 2376650 С1). Однако до настоящего времени данная конструкция не прошла полноценную экспериментальную апробацию на адекватной модели повреждения лицевого нерва, не были разработаны четкие показания к ее применению, не определены оптимальные критерии свойств

проводника, инструментальное обеспечение для имплантации и наполнители. В связи с этим целью данного этапа нашей работы стала комплексная экспериментальная оценка эффективности данной съемной конструкции кондуита, усовершенствование методики его установки (с разработкой зажима-стабилизатора), доказательство его преимуществ в условиях созданной нами модели травмы ветвей лицевого нерва и применение депо аутоплазмы, что в совокупности обеспечит оптимальные условия для направленной регенерации нерва без необходимости повторного оперативного вмешательства для его извлечения, а также с возможностью внеоперационного введения препаратов в зону регенерации.

### **Конструктивные особенности и инструментальное обеспечение**

Проводник состоит из двух идентичных полутрубчатых элементов, подобранных по диаметру нерва. Особенностью конструкции является продольный срез, начинающийся от средней трети проводника к его внутреннему концу, что придает наружной части вид трубки, а внутренней — полутрубки. Элементы сопоставляются так, чтобы срезы и просветы находились напротив друг друга, и фиксируются рассасывающимися лигатурами. Концы нервов вводятся через боковые отверстия в средней трети проводника, а наружные трубчатые концы выводятся на кожу через углы операционной раны и фиксируются швами.

Схема проводника (рисунок 27), на котором: а) составные части проводника, вид сбоку, б) направление сборки элементов проводника, вид сверху, в) собранный проводник, фиксированный лигатурами вид сверху, г) введение концов нерва в проводник, вид сверху, д) собранный проводник с выведенными на кожу концами и введенными в конduit концами поврежденного нерва, вид сбоку.

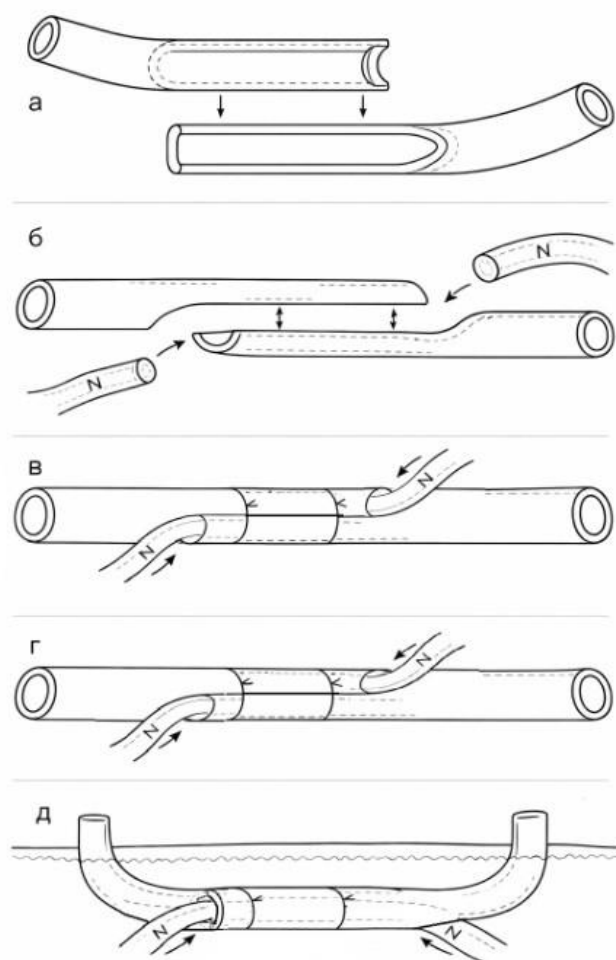


Рисунок 27 - Схема проводника

Такая конструкция позволяет использовать проводник как катетер для перинеурального введения стимуляторов роста и обеспечивает его удаление без повторного вмешательства путем вытягивания за выведенные концы.

Для облегчения манипуляций с полутрубчатыми элементами разработан зажим-стабилизатор полутрубчатых элементов проводника-кондуита (Патент на полезную модель РФ № RU 214521 U1), состоящий из пинцета-рукоятки, фиксирующего винта, съемных поперечных бранш-насадок в форме полутрубок, имеющих поперечные прорезы для проведения лигатур, фиксирующих элементы сборного кондуита. Схема устройства: А-1, Б-1 – бранш-насадки, А-2, Б-2 – рукоятки, А-3, Б-3 – фиксирующий винт, А-4, Б-4 – поперечные прорезы, для

проведения фиксирующих лигатур, Б-5 - проводник-конduit, Б-6 - погруженные в проводник концы нервов (рисунок 28).

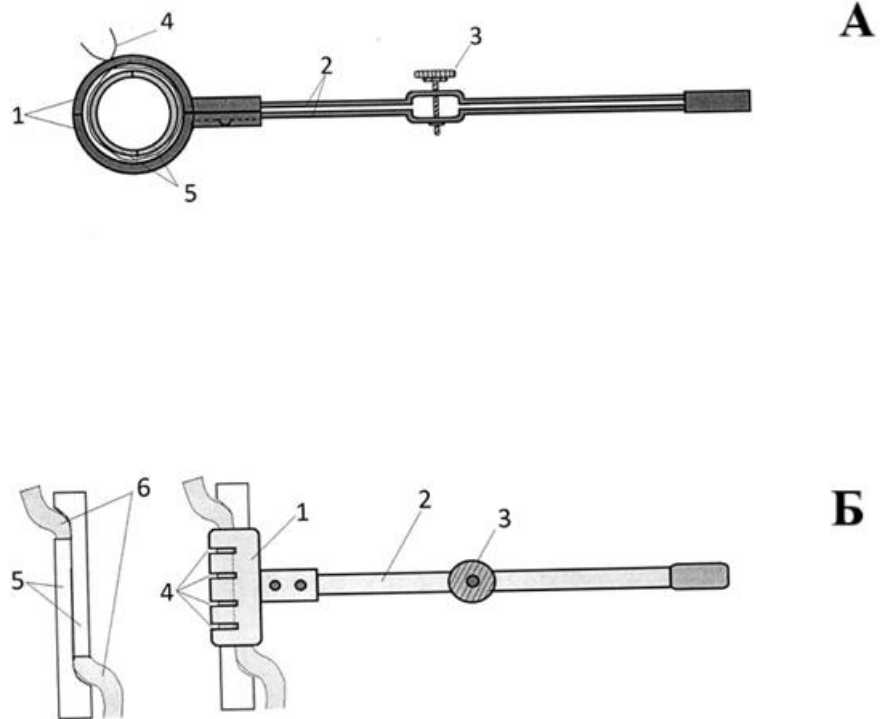


Рисунок 28 – Зажим-стабилизатор полутрубчатых элементов кондуита

Для апробирования модели исследование проведено на 10 лабораторных животных массой 300 – 400 г. Моделировался дефект мышечных ветвей лицевого нерва с диастазом между концами. Концы нерва помещались в разработанный проводник по описанной методике. Концы проводника выводились наружу и фиксировались к коже, а рана ушивалась послойно (рисунок 29).



*Рисунок 29 – Выведенные концы проводника, после ушивания раны*

Каждые 3 дня через выведенные концы вводилась ауто-плазма для стимуляции регенерации. На 14 сутки проводник удалялся путем вытягивания за концы.

Оценка результатов аксоногенеза проводилась с использованием гистологических и морфометрических методов, а также визуального контроля состояния проводника и формирующейся фиброзной капсулы.

### **Результаты**

На 20 сутки после операции, перед забором материала проводились функциональные тесты с поочередным применением термических раздражителей в виде кратковременных аппликаций нагретым до + 60°C и охлаждённым до -10°C зондов на область иннервации восстановленных ветвей лицевого нерва, при этом наблюдалась отчётливая двигательная реакция мимической мускулатуры в виде подёргиваний, а также отмечалось восстановление симметрии в движении вибрисс.

При вскрытии на 20 сутки разработанная конструкция проводника продемонстрировала высокую стабильность в сохранении положения. Не отмечено случаев деформации, смещения проводника или выскользывания нервных концов.

Поверхность трубчатого кондуита обросла фиброзной капсулой с гладкой внутренней поверхностью, которая обеспечивает дополнительную защиту зоны регенерации от окружающих тканей. Конструкция обеспечила надежную фиксацию и возможность введения стимуляторов роста без дополнительных инвазивных процедур. Рассасывание лигатур к моменту извлечения проводника облегчало его удаление без повторной операции.

Гистологический анализ через 20 суток после операций, выявил полноценный аксоногенез во всех образцах, без признаков патологического рубцевания. Наблюдалась полная регенерация лицевого нерва, сопровождающаяся вращением нервных волокон в окружающие мезенхимальные ткани, включая мышцы.

На 20 сутки после операции на рисунке 30 отображены швановская оболочка – (б) и регенерированные просвете кондуита нервные волокна – (а), имеют однородную структуру, без признаков гемосидероза и воспаления.

На рисунках 31 и 32 – видна зона начала вращающегося регенерирующего нерва в мышечную ткань: нерв – (а), зона начала вращающегося – (б), мышечная ткань – (в).

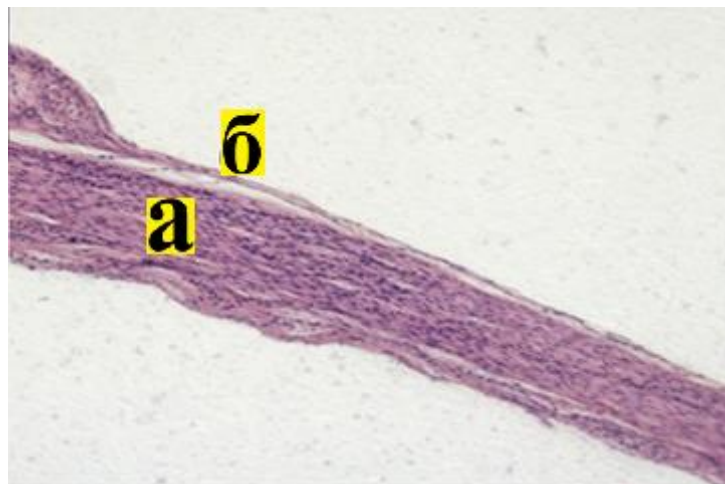
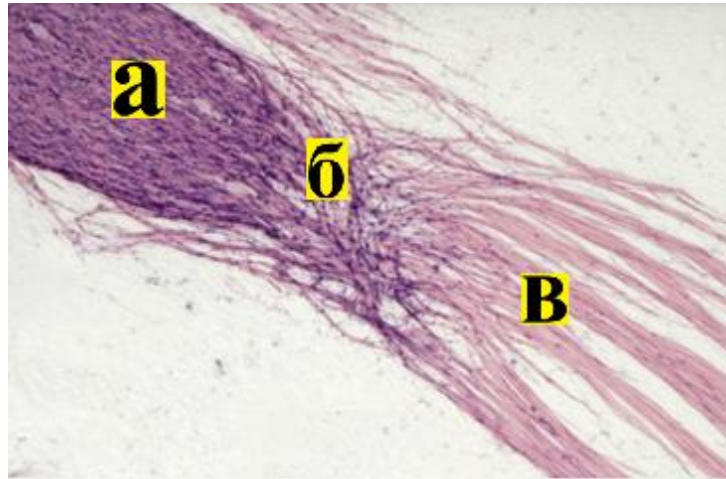
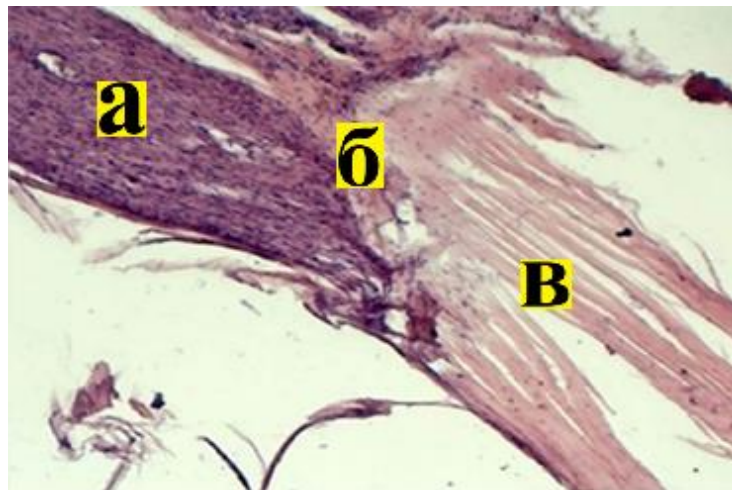


Рисунок 30 – Регенерированный в просвете кондуита с депо аутоплазмы нерв на 20 сутки (увеличение  $\times 40$ )

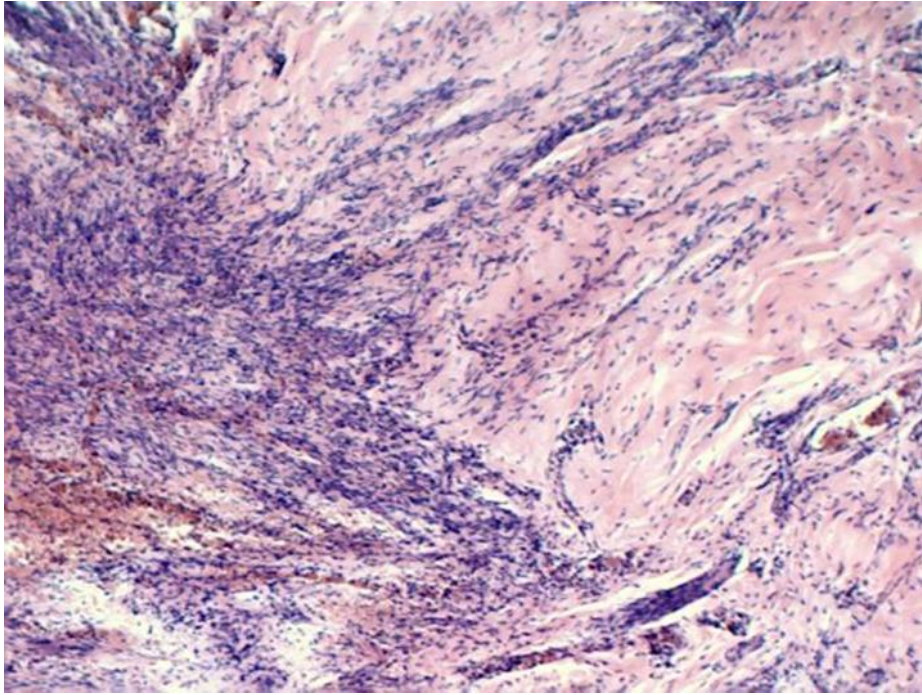


*Рисунок 31* – Дистальный отдел нерва интегрирующийся в мышечную ткань на 20 сутки (увеличение  $\times 100$ )



*Рисунок 32* – Формирование нервно-мышечного сращения на 20 сутки после операции (увеличение  $\times 100$ )

На рисунке 33 – отображены синтициальные сплетения регенерирующих осевых цилиндров и нервных пучков на 20-е сутки отображают восстановление иннервации мезенхимальных тканей, включая соединительную ткань и сосуды.



*Рисунок 33* – Синтициальные сплетения регенерирующих осевых цилиндров и нервных пучков на 20 сутки (увеличение  $\times 100$ )

### **Резюме**

Модифицированная конструкция проводника представляет собой усовершенствование ранее разработанных кондуитов, но устраняя их ключевой недостаток в виде необходимости повторного оперативного вмешательства. Также данная модификация дает возможность внеоперационного введения стимуляторов роста, позволяя тем самым оптимизировать условия регенерации. А формирование «ауто-тубули» над проводником обеспечивает дополнительную защиту нерва.

Анализ показал, что разработанный проводник сочетает преимущества синтетических материалов, таких как эластичность и способность сохранять просвет с функциональностью, а зажим-стабилизатор повысил удобство и точность сборки конструкции, что немаловажно для клинического применения.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведенное нами масштабное комплексное экспериментальное исследование посвящено решению одной из актуальных на сегодняшний день проблем челюстно-лицевой хирургии – разработке и научному обоснованию эффективных методов восстановления целостности мышечных ветвей лицевого нерва при наличии диастаза между концами в условиях первично-восстановительных операций. Актуальность темы не вызывает сомнений и подтверждается совокупностью факторов: неуклонным ростом травматизма челюстно-лицевой области [7, 33], высокой частотой ятрогенных повреждений лицевого нерва при оперативных вмешательствах на околоушной слюнной железе и височно-нижнечелюстном суставе [2, 48, 86, 108, 200], а также тяжелыми функциональными, эстетическими и психосоциальными последствиями лицевого паралича, существенно снижающими качество жизни пациентов [65, 76, 99, 123, 168, 171, 177, 189]. Особую значимость проблеме придают современные военные конфликты, что для Российской Федерации в условиях специальной военной операции приобретает характер государственной важности. Психологические исследования, в частности работа Sinno H. с соавторами [173], демонстрируют готовность 21% пациентов с односторонним параличом лица пойти на риск летального исхода ради восстановления мимики, что подчеркивает колоссальную социальную значимость разработки эффективных методов лечения.

Анализ литературы, представленный в Главе 1, свидетельствует о многообразии существующих подходов к хирургической коррекции лицевого паралича. Паллиативные вмешательства, такие как статическое и динамическое подвешивание [40, 63, 117, 162], а также корригирующие операции на мягких тканях [12], направлены преимущественно на устранение косметического дефекта и, по мнению самих авторов, зачастую дают краткосрочный результат из-за

прорезывания нитей, резорбции материалов или их сползания под действием гравитации [109]. Методы реиннервации с использованием нервов-доноров (подъязычного, жевательного, диафрагмального и др.) [96, 142, 155, 164, 165, 186, 198], несмотря на многолетнюю историю и многочисленные модификации [44, 79, 105, 106, 148], сопряжены с неизбежной потерей функции донорской зоны [111, 149] и высокой травматичностью, что ставит под сомнение их рутинное применение при первичных травмах. Применение аутонервных вставок [67, 130, 131, 159] также не лишено недостатков, главными из которых являются донорский ущерб и непредсказуемость результатов регенерации в реципиентной зоне [19, 103]. Экспериментальные данные о негативных последствиях натяжения нервных стволов [14, 77] делают метод удлинения концов малоприменимым для тонких ветвей лицевого нерва. Все изложенное выше послужило стимулом в выборе направления нашего исследования в виде разработки доступного и эффективного метода направленной регенерации такого как тубулизация, с помощью которой можно создать оптимальные условия для роста аксонов из проксимального конца нерва в дистальный.

**Обоснование выбора экспериментальной модели.** Первым и достаточно важным этапом работы стало создание адекватной и воспроизводимой экспериментальной модели повреждения мышечных ветвей лицевого нерва с возможностью создания диастаза. Выбор крыс линии Wistar в качестве экспериментальных животных является научно обоснованным, поскольку физиология их периферической нервной системы, включая процессы валлеровской дегенерации и регенерации, демонстрируют достаточное сходство с таковыми у человека. Это мнение разделяется многими исследователями, работающими в области экспериментальной хирургии [36, 71, 103, 119, 120]. Проведенное нами детальное топографо-анатомическое исследование в главах 3, раздел 3.1 позволило изучить послойное строение боковой области головы крысы и выявить

оптимальные ветви для моделирования – щечную и краевую нижнечелюстную. Параметры которых показали: длина свободного от ветвлений участка:  $15,8 \pm 1,4$  мм и  $15,6 \pm 1,1$  мм; диаметр:  $0,96 \pm 0,17$  мм и  $1,03 \pm 0,14$  мм, а также относительно стабильная проекция дает техническую возможность для формирования стандартизированного дефекта протяженностью 10 мм. Выявленные нами анатомические данные согласуются с описаниями вариантной анатомии лицевого нерва у грызунов, представленными в работах Guntinas-Lichius O. [119, 120], и подчеркивают необходимость тщательного препарирования для выделения этих ветвей. Выявленный в 40% наблюдений феномен перекрестной иннервации конечных ветвей имеет ключевое методическое значение. Он объясняет сглаженность клинической картины при изолированном пересечении одной из ветвей и диктует необходимость одномоментного пересечения щечной и краевой нижнечелюстной ветвей для получения объективной и воспроизводимой картины паралича мимической мускулатуры. Этот методический прием, насколько нам известно, ранее не описывался в литературе и обеспечивает чистоту эксперимента, исключая компенсаторное влияние смежных зон иннервации. Разработанный нами доступ через единый разрез от нижнего края наружного слухового прохода до угла рта (рисунки 3, 4) является минимально травматичным и позволяет одновременно манипулировать на обеих ветвях, что выгодно отличает нашу модель от более инвазивных доступов, используемых некоторыми авторами [71, 72].

**Сравнительная оценка кондуитов и обоснование критериев их выбора.** Следующий этап исследования был посвящен поиску оптимального проводника для направленной регенерации. Выбор в качестве исходных вариантов ауто-венозных и ауто-артериальных трансплантатов был обусловлен их доступностью и сообщениями об успешном применении в других анатомических областях [72, 147, 148]. Однако полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о полной непригодности ауто-венозных трансплантатов для

тубулизации ветвей лицевого нерва в условиях подвижной мимической зоны. Сдавление и деформация просвета, наблюдавшиеся в 100% случаев (табл. 5), приводили к выскальзыванию концов нерва и формированию невром (рисунок 6), что полностью нивелирует идею направленной регенерации. Это противоречит данным Lundborg G. и Hansson H.A. [148], которые сообщали о приемлемых результатах использования венозных кондуитов на нервах конечностей. Очевидно, что ключевым отличием является топография зоны имплантации: конечности могут быть иммобилизованы в послеоперационном периоде, тогда как мимическая мускулатура лица, участвующая в актах жевания, речи и мимики, находится в состоянии постоянного движения, что предъявляет принципиально иные требования к механической стабильности кондуита. Ауто-артериальные трансплантаты, обладая большей упругостью, продемонстрировали лучшие, но все же неудовлетворительные результаты: лишь в 20% опытов наблюдалось частичное прорастание аксонов (табл. 5). Проблема поиска артерии подходящего диаметра без риска ишемических осложнений в донорской зоне, а также ее недостаточная эластичность для синхронизации с движениями тканей [112] делают этот метод малоперспективным для клинического применения. Эти данные со всей очевидностью указали на необходимость использования синтетических материалов с заданными, контролируруемыми свойствами.

Ключевым, на наш взгляд, результатом всей работы стало введение и экспериментальное обоснование количественных биомеханических критериев для синтетических кондуитов, предназначенных для использования в челюстно-лицевой области. Впервые для подвижной зоны лица были определены оптимальные параметры: сопротивляемость просвета (СП) в диапазоне 200–250 г и модуль эластичности (ЭП) 8,66–13,9 кПа (таблица 7). Выбор этих параметров не случаен: СП характеризует способность кондуита противостоять сдавливающему усилию окружающих тканей, сохраняя адекватный просвет для роста аксона; ЭП

отражает способность проводника деформироваться синхронно с окружающими тканями, не смещаясь и не травмируя их. Кондуиты, соответствующие данным критериям, в 100% случаев обеспечивали сохранение просвета, стабильность положения и, что самое важное, направленный аксоногенез до дистального конца нерва. Статистический анализ (критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера) подтвердил достоверное превосходство этой группы над всеми остальными ( $p < 0,001$ ). Мягкие кондуиты (СП 60–195 г) полностью сдавливались, а жесткие (СП 255–315 г) смещались, вызывая выскальзывание концов нерва (рисунок 8). Полученные данные имеют не только прикладное, но и фундаментальное значение, так как впервые позволяют перевести подбор материала для нервного кондуита из области эмпирических решений в плоскость точной биомеханики. Это выгодно отличает нашу работу от подавляющего большинства исследований, в которых механическим свойствам кондуитов уделяется недостаточно внимания [36, 57, 147, 165], а основной упор делается на их биохимический состав или биоразлагаемость.

**Стимуляция аксоногенеза: роль аутологичной плазмы.** Поиск доступных и эффективных способов стимуляции регенерации является одним из магистральных направлений современной нейробиологии [29, 35, 63, 70]. В нашей работе мы сосредоточились на изучении влияния различных сред, которые могут быть легко получены интраоперационно. Результаты исследования (табл. 9) убедительно демонстрируют, что заполнение просвета кондуита аутологичной плазмой (Патент № RU 2700258 C1) обеспечивает статистически значимое (ANOVA,  $p < 0,001$ ) ускорение роста аксонов на 50–60% (до 1,6 мм/сутки) по сравнению с контролем (1,0 мм/сутки) и группой с изотоническим раствором NaCl. Низкий коэффициент вариации (CV 1,4–2,8%) свидетельствует о высокой стабильности и воспроизводимости полученного эффекта. Мы полагаем, что стимулирующее действие аутоплазмы обусловлено наличием в ней комплекса ростовых факторов, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF),

трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) и других биологически активных молекул, которые создают оптимальную метаболическую среду, поддерживающую жизнеспособность и стимулирующую пролиферацию шванновских клеток и рост аксонов. Это предположение подтверждается данными литературы о важности роли гуморальных факторов в процессах нейрорегенерации [29, 191]. Использование цельной аутокрови напротив приводило к замедлению роста и составляло 0,7–0,8 мм/сутки, что, по нашему мнению, связано с образованием фибриновых сгустков и форменных элементов крови, которые создавали механическое препятствие на пути прорастающих аксонов, а также способствовали развитию гемосидероза, что и было подтверждено морфологически и отображено на рисунках 19 - 22. Преимуществом аутоплазмы перед более технически сложными и дорогостоящими методами стимуляции, с использованием стволовых клеток [191, 193, 196] или факторов роста [29, 35], заключается в ее доступности и возможности быстрого получения, отсутствии иммунологических конфликтов, а также рисков опухолевой трансформации [136]. Это делает метод особенно привлекательным для использования при первично-восстановительных операциях.

**Съемная конструкция кондуита как решение проблемы повторного вмешательства.** Существенным недостатком является необходимость повторной операции для удаления синтетического кондуита после завершения регенерации. Для решения этой проблемы была усовершенствована и экспериментально апробирована съемная конструкция проводника (Патент № RU 2376650 C1), идея которой была запатентована ранее. Ключевым отличием нашей работы является не просто констатация факта существования патента, а его комплексная экспериментальная апробация на адекватной модели с использованием оптимальных критериев (СП, ЭП) и в сочетании с эффективным наполнителем (аутоплазма). Эксперименты подтвердили, что данная конструкция не только

обеспечивает все преимущества тубулизации (направленный рост, защита от сдавления), но и позволяет удалить кондуит на 14-е сутки путем простого вытягивания за выведенные на кожу концы, без какого-либо оперативного вмешательства. К этому сроку вокруг проводника из окружающих тканей формируется плотная, но эластичная соединительнотканная капсула – «ауто-тубуля» (рисунки 10, 11), которая в дальнейшем берет на себя защитную функцию, надежно изолируя регенерированный нерв от окружающих рубцов. Формирование подобной капсулы, но вокруг рассасывающихся материалов, описывалось и другими авторами [50, 52]. Однако уникальность нашего подхода заключается в том, что капсула формируется вокруг временного синтетического каркаса, а после его удаления становится единственной и полностью аутологичной оболочкой, что исключает какие-либо риски, связанные с продуктами деградации полимеров или хроническим воспалением на инородное тело. Разработанный зажим-стабилизатор (Патент № RU 214521 U1) значительно облегчает интраоперационную фиксацию полутрубчатых элементов кондуита, облегчая этот этап и повышая точность проводимых манипуляций, что является важным фактором для дальнейшего успешного внедрения экспериментальной методики в клиническую практику.

**Морфологические результаты, подтверждающие эффективность разработанного комплекса.** Данные гистологических исследований полностью подтвердили признаки функционального восстановления и морфометрии. Применение разработанного комплекса в виде оптимального трубчатого кондуита + аутоплазма, обеспечило полноценную чистую регенерацию нервных волокон. На срезах выявлялись многочисленные пучки миелинизированных аксонов, окруженные швановской оболочкой, которые прорастали из центрального отрезка через зону дефекта и врастали в дистальный отрезок нерва, и дальше в окружающие ткани (рисунки 23-31). В контрольной группе без тубулизации и при использовании неактуальных для данной области кондуитов приводящих к

выскальзыванию концов нерва или их сдавлению наблюдались классические процессы в виде валлеровской дегенерации дистального отрезка с распадом аксонов и миелина при сохранении швановских оболочек [135, 156], и хаотичным, невромopodobным разрастание аксонов проксимального конца с врастанием в окружающие мягкие ткани. Эти наблюдения полностью согласуются с данными литературы о последствиях повреждения периферических нервов при отсутствии направляющей структуры для регенерации [77, 149] и наглядно демонстрируют преимущества предлагаемого нами метода.

Таким образом, в результате проведенного исследования разработан и экспериментально обоснован комплексный подход к восстановлению мышечных ветвей лицевого нерва при наличии диастаза. В отличие от большинства работ, фокусирующихся лишь на одном аспекте проблемы (например, на создании нового материала для кондуита [57, 165] или на способе стимуляции [35, 70]), наш подход является системным и включает:

1. Валидированную экспериментальную модель, учитывающую анатомические особенности и феномен перекрестной иннервации.
2. Научно обоснованные количественные критерии для выбора синтетического кондуита, адаптированного к подвижной зоне лица.
3. Простой, доступный и высокоэффективный метод стимуляции аксоногенеза с использованием аутологичной плазмы [88].
4. Усовершенствованную съемную конструкцию кондуита, исключающую необходимость повторного оперативного вмешательства [25, 26].
5. Инструментальное обеспечение, облегчающее и стандартизирующее имплантацию [89].

Разработанные экспериментальные модели и способы нашли отражение в наших публикациях [6, 25, 26] и защищены патентами [87, 88, 89].

**Ограничения исследования и перспективы дальнейшей работы.** Говоря о перспективах, следует отметить, что полученные результаты, демонстрирующие высокую эффективность разработанного комплекса в эксперименте, открывают путь для клинических исследований. Безусловно, экстраполяция данных с крыс на человека требует осторожности и учета видовых особенностей. Кроме того, в реальной клинической практике повреждения нервов часто носят сочетанный характер (размозжение, контузия, инфицирование), что не могло быть полностью воспроизведено в нашей модели чистой резекции. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение эффективности метода в условиях, приближенных к реальной травме (например, огнестрельной или рваной ране), а также на разработку клинических протоколов применения съемного кондуита и аутоплазмы. Перспективным представляется также изучение возможности использования в качестве наполнителя не просто нативной плазмы, а ее фракций, обогащенных тромбоцитами (PRP-терапия), что потенциально может еще больше усилить регенеративный эффект. Тем не менее, уже на данном этапе можно с уверенностью утверждать, что разработанный комплекс технических и биологических решений является готовой платформой для создания новых, высокоэффективных методов лечения травматических повреждений ветвей лицевого нерва.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема восстановления целостности и полноценного функционирования лицевого нерва при его травматических повреждениях и вынужденных резекциях на протяжении многих десятилетий остается одной из наиболее сложных и социально значимых в современной челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии и реконструктивной медицине в целом. Исключительная важность данной проблемы обусловлена уникальной ролью лицевого нерва в жизнедеятельности человека. Иннервируя мимическую мускулатуру, этот нерв обеспечивает не только фундаментальные физиологические процессы — такие как прием пищи, речь, смыкание век, — но и является главным инструментом невербальной коммуникации, позволяя человеку выражать и распознавать эмоции, формируя тем самым основу социального взаимодействия.

Нарушение проводимости лицевого нерва, приводящее к развитию паралича или пареза мимической мускулатуры, влечет за собой комплекс тяжелых последствий. Как справедливо отмечают многие исследователи [23, 64, 75, 121, 123, 168, 171, 189], эти последствия выходят далеко за рамки чисто функционального дефицита. Косметический дефект, асимметрия лица становятся причиной глубоких психоэмоциональных расстройств, социальной дезадаптации, потери профессиональной пригодности и, в конечном итоге, драматического снижения качества жизни пациентов. Данные канадских ученых [173], свидетельствующие о готовности 21% пациентов с односторонним параличом лица пойти на риск летального исхода ради восстановления мимики, с потрясающей наглядностью демонстрируют всю глубину страданий, которые несет с собой эта патология, и колоссальную значимость поиска эффективных методов ее лечения.

Данные, приведенные в работах отечественных и зарубежных авторов [2, 7, 9, 33, 38, 68, 107, 113, 126, 152], указывают на неуклонный рост числа повреждений лицевого нерва. Основными причинами являются дорожно-транспортный

травматизм, техногенные катастрофы, локальные военные конфликты, что для Российской Федерации в условиях специальной военной операции приобретает особую остроту, а также высокая частота ятрогенных повреждений при операциях на околоушной слюнной железе и височно-нижнечелюстном суставе [2, 31, 47, 48, 74, 84, 107, 108, 113, 199, 200]. Онкологическая настороженность и ежегодный прирост заболеваемости новообразованиями челюстно-лицевой области [30, 60, 82, 118, 119] также вносят существенный вклад в увеличение числа вынужденных резекций ветвей лицевого нерва, выполняемых с целью обеспечения радикальности вмешательства.

Анализ современной литературы, представленный в Главе 1, со всей очевидностью показывает, что, несмотря на многолетнюю историю и наличие множества подходов к хирургической коррекции лицевого паралича, проблема далека от своего окончательного решения. Все существующие методы можно разделить на несколько основных групп, каждая из которых имеет свои ограничения и недостатки. Паллиативные корригирующие операции — статическое и динамическое подвешивание тканей [40, 62, 78, 83, 109, 117, 162], миопластика [5, 96, 98, 104, 129, 151, 161, 170, 174, 184, 190] — направлены в основном на устранение внешнего дефекта и, по единодушному мнению многих авторов, зачастую дают лишь временный и не всегда предсказуемый результат. Методы реиннервации путем сшивания периферического отрезка лицевого нерва с различными нервами-донорами (подъязычным, жевательным, диафрагмальным, добавочным и др.) [22, 41, 44, 95, 96, 101, 112, 116, 142, 155, 164, 165, 169, 179, 186, 192, 194, 198], несмотря на свою кажущуюся физиологичность, сопряжены с неизбежной потерей функции донорской зоны и высокой травматичностью, а их отдаленные результаты не всегда удовлетворяют пациентов и хирургов [109, 111, 143, 149, 153]. Применение аутонервных вставок [5, 67, 130, 131, 159, 182, 183] для замещения дефекта, помимо донорского ущерба, оставляет открытыми вопросы о

морфологической судьбе трансплантата, лишенного кровоснабжения, и качестве регенерации в зонах анастомозов, не защищенных от рубцового процесса [19, 103]. Экспериментальные данные о негативном влиянии даже незначительного натяжения на внутривольный кровоток [14, 77] делают метод удлинения концов нерва путем тракции малопримлемым, особенно для тонких ветвей лицевого нерва.

В свете вышеизложенного, направленная регенерация поврежденного нерва методом тубулизации, то есть создания изолированного канала (кондуита) для прорастания аксонов из центрального конца в дистальный, представляется наиболее физиологичным и перспективным подходом [61]. Однако анализ литературы выявил ряд нерешенных проблем, препятствующих широкому клиническому внедрению этого метода, особенно в условиях первично-восстановительных операций. Большинство исследований кондуитов выполнено на нервах конечностей [36, 57, 72, 147, 165] и не учитывает специфику подвижной анатомической зоны лица. Предлагаемые сложные нейроинженерные конструкции [36, 57, 165], содержащие стволовые клетки, факторы роста или специальные скаффолды, являются дорогостоящими, труднодоступными для экстренного применения и требуют сложной разрешительной документации. Отсутствуют четкие, научно обоснованные критерии подбора механических свойств кондуита (жесткости, эластичности), адаптированных к условиям постоянного движения мягких тканей. Наконец, не решена проблема повторного оперативного вмешательства для удаления синтетического проводника после завершения регенерации, и не определены оптимальные, доступные и безопасные способы стимуляции аксоногенеза внутри кондуита.

Все вышесказанное послужило убедительным обоснованием для формулировки цели и задач настоящего диссертационного исследования, которое было направлено на экспериментальную разработку и совершенствование методов

тубулизации мышечных ветвей лицевого нерва с целью оптимизации первично-восстановительных операций при травмах и вынужденных резекциях.

Реализация поставленной цели потребовала проведения тщательно спланированного поэтапного экспериментального исследования на достаточном количестве лабораторных животных (82 крысы линии Wistar). Выбор данной экспериментальной модели представляется вполне обоснованным, поскольку анатомия и физиология периферической нервной системы крыс, включая реакции на травму и способность к регенерации, общепризнанно считаются адекватной моделью для изучения процессов, происходящих у человека [36, 103, 119, 120].

**Первый этап** исследования был посвящен созданию фундаментальной основы для всей последующей работы — разработке адекватной и воспроизводимой экспериментальной модели повреждения мышечных ветвей лицевого нерва с диастазом. Детальное топографо-анатомическое изучение боковой области головы крысы позволило не только описать послойное строение тканей, но и, что крайне важно, идентифицировать ветви, оптимально подходящие для моделирования. Таковыми оказались щечная и краевая нижнечелюстная ветви, которые, в отличие от других, более вариабельных ветвей, характеризуются достаточной длиной свободного от боковых ответвлений участка ( $15,8 \pm 1,4$  мм и  $15,6 \pm 1,1$  мм соответственно), стабильной проекцией на кожу и репрезентативным диаметром ( $0,96 \pm 0,17$  мм и  $1,03 \pm 0,14$  мм). Эти количественные данные, полученные впервые, имеют самостоятельное научное значение. Принципиально важным наблюдением стало выявление в 40% случаев феномена перекрестной иннервации конечных ветвей. Этот факт объясняет сглаженность клинической картины паралича при изолированном пересечении одной из ветвей и диктует необходимость пересечения обеих ветвей для создания адекватной и воспроизводимой экспериментальной модели. На основании топографического анализа области и проекции выделенных ветвей был разработан и



свойствами и, что самое главное, для разработки четких количественных критериев их отбора.

**Третий этап** стал, без преувеличения, ключевым и наиболее значимым в научном плане. На этом этапе мы впервые сформулировали и экспериментально обосновали количественные биомеханические критерии, которым должен отвечать синтетический конduit, предназначенный для использования в подвижной зоне лица. Были введены два интегральных показателя: сопротивляемость просвета (СП), отражающая способность трубки противостоять сдавливающему усилию окружающих тканей, и модуль эластичности (ЭП), характеризующий ее способность синхронно деформироваться вместе с тканями, не смещаясь и не травмируя их. В результате серии экспериментов с трубками, обладающими различными механическими характеристиками, было установлено, что оптимальными параметрами являются СП в диапазоне 200–250 г и ЭП 8,66 – 13,9 кПа (табл. 7). Кондуиты, соответствующие этим критериям, в 100% случаев (8 из 8 опытов) сохраняли свою форму и просвет, не смещались и, что самое важное, обеспечивали полноценный направленный аксоногенез до дистального конца нерва. Статистический анализ (критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера) подтвердил достоверное ( $p < 0,001$ ) превосходство данной группы над всеми остальными. Использование более мягких трубок (СП 60 – 195 г, ЭП 5,78 – 7,70 кПа) приводило к их сдавлению и деформации в 100% случаев, а более жестких (СП 255 – 315 г, ЭП 17,3–69,3 кПа) – к смещению и выскальзыванию концов нерва в 87,5% и 62,5% случаев соответственно (таблица 7, рисунок 8). Полученные результаты имеют фундаментальное значение, поскольку впервые позволяют перевести подбор материала для нервного кондуита из области эмпирических решений в плоскость точной биомеханики. Это выгодно отличает нашу работу от подавляющего большинства исследований, где механическим свойствам кондуитов уделяется

недостаточно внимания, а основной упор делается на биохимический состав или биоразлагаемость [36, 57, 147, 165].

**Четвертый этап** был посвящен поиску доступных и эффективных способов стимуляции регенерации нервных волокон внутри кондуита. Мы исходили из того, что в условиях срочной или неотложной первично-восстановительной операции у хирурга нет возможности использовать сложные и дорогостоящие биоинженерные конструкции или факторы роста. Поэтому в качестве потенциальных наполнителей были выбраны максимально доступные средства: изотонический раствор NaCl, аутологичная кровь и аутологичная плазма. Результаты этого этапа (таблица 8) оказались весьма показательными. Использование аутоплазмы (Патент № RU 2700258 C1) обеспечило статистически значимое (ANOVA,  $p < 0,001$ ) и клинически важное ускорение роста аксонов и составило 1,5–1,6 мм/сутки, что на 50–60% превышает показатели в контрольной группе - 1,0 мм/сутки и группе с изотоническим раствором - 1,0 мм/сутки. Низкий коэффициент вариации CV 1,4 – 2,8% определяет высокую стабильность и воспроизводимость полученного эффекта. Мы связываем этот феномен с наличием в плазме комплекса ростовых факторов (PDGF, TGF -  $\beta$ ), которые по описанию исследователей создают оптимальную метаболическую среду и стимулирующую пролиферацию шванновских клеток. Это предположение согласуется с данными в литературе о важной роли гуморальных факторов в процессах нейрорегенерации [29, 191]. Напротив, использование цельной крови привело к замедлению роста 0,7–0,8 мм/сутки. Морфологические исследования (рисунки 19-22) убедительно показали, что причиной этого является образование фибриновых сгустков и скопление форменных элементов крови, которые создают механическое препятствие на пути растущих аксонов и провоцируют воспалительную реакцию и гемосидероз. Принципиально важным является то, что предложенный способ стимуляции аутоплазмой является не только эффективным, но и простым,

доступным и безопасным, что выгодно отличает его от методов, основанных на использовании стволовых клеток [191, 193, 196], которые сопряжены с рисками, в том числе онкологическими [136].

**Пятый этап** исследования был направлен на устранение одного из главных недостатков синтетических кондуитов — необходимости повторного оперативного вмешательства для их извлечения после завершения регенерации. Для этого была усовершенствована и подвергнута всесторонней экспериментальной апробации ранее предложенная съемная конструкция проводника (Патент № RU 2376650 C1). Важно подчеркнуть, что новизна нашего подхода заключается не в самой идее съемного кондуита, которая была запатентована ранее, а в ее комплексной экспериментальной проверке на адекватной модели, с использованием оптимальных критериев (СП, ЭП) и в сочетании с эффективным наполнителем (аутоплазма). Результаты этого этапа (10 опытов) подтвердили высокую эффективность и надежность разработанной конструкции. Во всех случаях она обеспечила надежную фиксацию концов нерва, стабильность расположения без смещения и сохранность просвета на всем протяжении эксперимента. К 14 суткам проводник оброс эластичной соединительнотканной капсулой (рисунки 10, 11), после чего кондуит был легко удален простым вытягиванием за выведенные на кожу концы, без повторного оперативного вмешательства. Сформировавшаяся капсула в дальнейшем взяла на себя защитную функцию, изолируя регенерированный нерв от окружающих тканей. Уникальность этого подхода заключается в том, что капсула формируется из собственных тканей организма и после удаления синтетического каркаса становится единственной аутологичной оболочкой, что исключает риски, связанные с продуктами деградации полимеров или реакции на инородное тело. Разработанный для облегчения интраоперационной сборки зажим-стабилизатор (Патент № RU 214521 U1)

значительно упрощает установку и фиксацию элементов проводника, повышая точность и надежность хирургических манипуляций.

Наконец, **морфологические исследования**, проведенные на всех этапах работы, сыграли роль объективного арбитра, подтвердив правильность сделанных нами выводов. Они наглядно продемонстрировали, что применение разработанного комплекса (оптимальный конduit + аутоплазма) обеспечивает формирование полноценного, структурно организованного регенерата с четкой ориентацией нервных волокон, окруженных швановскими оболочками, и их врастанием в дистальный отрезок и окружающие ткани (рисунки 23-31). В то же время, в контрольной группе и при использовании неоптимальных кондуитов наблюдалась классическая картина нерегулируемой регенерации: валлеровская дегенерация дистального отрезка и хаотичное, невромopodobное разрастание аксонов проксимального конца (рисунки 32, 33), что полностью согласуется с данными литературы [77, 135, 149, 156].

Подводя итог проведенному диссертационному исследованию, можно с уверенностью констатировать, что его цель достигнута, а все поставленные задачи решены в полном объеме. Разработанный и экспериментально обоснованный комплексный подход к восстановлению мышечных ветвей лицевого нерва при наличии диастаза представляет собой не просто совокупность разрозненных технических приемов, а целостную, научно выверенную методологию, которая включает в себя следующие ключевые компоненты:

1. Адекватную, валидированную экспериментальную модель повреждения щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва с диастазом, учитывающую вариантную анатомию и вариант возможной перекрестной иннервации.

2. Научно обоснованные биомеханические критерии (СП 200 – 250 г, ЭП 8,66 – 13,9 кПа) для выбора синтетического кондуита, адаптированного к условиям подвижной зоны лица.

3. Простой, высокоэффективный и доступный и метод стимуляции регенерации аксонов с использованием аутологичной плазмы, позволяющий ускорить регенерацию на 50–60 %.

4. Усовершенствованную съемную конструкцию трубчатого кондуита, которая создает условия для направленной регенерации и позволяет удалить проводник без повторной операции, а также способствует формированию защитной «ауто-тубули».

5. Специализированный инструмент зажим-стабилизатор, облегчающий установку и временную фиксацию элементов проводника.

Совокупность полученных данных обладает несомненной научной новизной и имеет высокую практическую значимость. Они создают прочный фундамент для перехода к следующему, клиническому этапу исследования — разработке протоколов применения предложенных методов в практике первично-восстановительных операций при травмах и вынужденных резекциях ветвей лицевого нерва у человека. Внедрение этого комплекса в клиническую практику позволит значительно улучшить функциональные и эстетические результаты лечения, сократить сроки реабилитации пациентов и, что самое главное, существенно повысить качество их жизни, вернув им не только утраченные функции, но и способность к полноценному эмоциональному и социальному взаимодействию.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Получено 2 патента РФ на изобретение и 1 патент на полезную модель, что подтверждает новизну и изобретательский уровень разработанных технических

решений. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на многочисленных всероссийских и международных научно-практических конференциях и съездах, получив одобрение научной общественности.

## ВЫВОДЫ

1. Детальное исследование топографо-анатомических и функциональных особенностей мышечных ветвей лицевого нерва крыс позволило выделить щечную и краевую нижнечелюстную ветви как оптимальные для моделирования повреждения. Их параметры, протяженность свободного участка:  $15,8 \pm 1,4$  мм и  $15,6 \pm 1,1$  мм; диаметр:  $0,96 \pm 0,17$  мм и  $1,03 \pm 0,14$  мм) обеспечивают техническую возможность создания воспроизводимой модели диастаза. Разработанный единый доступ в проекции от нижнего края наружного слухового прохода до угла рта позволяет минимизировать травматичность и одновременно обнажать и выделять обе ветви. Установлено, что для создания объективной клинической картины паралича необходимо пересечение обеих ветвей щечной и краевой нижнечелюстной, так как в 40% случаев наблюдается перекрестная иннервация, которая при изолированном пересечении одной ветви сглаживает симптоматику паралича и искажает результаты эксперимента.

2. Сравнительное исследование эффективности различных типов кондуитов доказало неэффективность аутососудистых трансплантатов и позволило определить оптимальные параметры синтетического проводника для тубулизации. Аутовенозные трансплантаты в 100% случаев в 10/10 опытов подвергались деформации и сдавлению, что приводило к выскальзыванию концов нерва в 80% случаев и полному отсутствию прорастания аксонов. Артериальные трансплантаты, будучи более упругими, также деформировались в 80% случаев (8/10 опытов), обеспечивая частичное прорастание аксонов лишь в 20% случаев (2/10 опытов). Экспериментально определены и статистически обоснованы оптимальные механические критерии синтетических кондуитов для тубулизации мышечных ветвей лицевого нерва: сопротивление просвета (СП) 200–250 г и модуль эластичности (ЭП) 8,66–13,9 кПа. Кондуиты, соответствующие этим параметрам, в 100% случаев (8/8 опытов) сохраняли просвет, не смещались и

обеспечивали направленное прорастание аксонов до дистального конца, синхронизируясь с движениями окружающих тканей. В то время как более мягкие (СП 60–195 г, ЭП 5,78–7,70 кПа) и более жесткие (СП 255–315 г, ЭП 17,3–69,3 кПа) проводники демонстрировали низкую эффективность (0% и 12.5% успешной регенерации соответственно), что подтверждено однофакторным ANOVA ( $F=112.3$ ;  $p<0.001$ ) и парными сравнениями ( $p<0.01$ ).

3. Исследование влияния различных сред в кондуите на аксоногенез выявило ауто-плазму как наиболее эффективный и доступный вариант, способствующий ускоренному восстановлению функций нерва. При создании депо ауто-плазмы в просвете кондуита по разработанной методике с использованием съемной конструкции (Патент № RU 2700258 C1) с параметрами СП 200–250 г/ЭП 8,66–13,9 кПа, заполненным ауто-плазмой, скорость роста аксонов составила 1,5–1,6 мм/сутки, что на 50–60% превышает показатели в контрольной группе с пустым кондуитом (1,0 мм/сутки) и группе с физиологическим раствором (1,0 мм/сутки). Использование ауто-крови приводило к замедлению роста до 0,7–0,8 мм/сутки из-за образования сгустков, препятствующих направленному росту аксонов. Статистическая значимость превосходства ауто-плазмы подтверждена однофакторным ANOVA ( $F=148.7$ ;  $p<0.001$ ) и пост-хок тестами ( $p<0.01$  для всех сравнений). Морфологические исследования подтвердили, что применение ауто-плазмы в оптимальном кондуите обеспечивает направленную, упорядоченную регенерацию с формированием параллельных пучков нервных волокон, окруженных швановской оболочкой, в отличие от хаотичного разрастания с формированием невром в контрольной группе.

4. Разработанная и апробированная съемная конструкция кондуита (Патент № RU 2376650 C1) с применением зажима-стабилизатора (Патент № RU 214521 U1) в 100% опытов (10/10) обеспечила надежную фиксацию концов нерва, стабильность положения и сохранность просвета на всем протяжении

эксперимента. Конструкция проводника позволила осуществлять внеоперационное введение стимуляторов роста в зону аксоногенеза, что расширяет возможности послеоперационной терапии. К 14-м суткам вокруг проводника сформировалась соединительнотканная капсула («ауто-тубуля»), после чего конduit был удален путем простого вытягивания за выведенные на кожу концы, полностью исключив необходимость повторного оперативного вмешательства для его извлечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании результатов экспериментального исследования сформулированы следующие практические рекомендации:

1. Для экспериментальной медицины и доклинических исследований:

Разработанный доступ и стандартизированную модель повреждения щечной и краевой нижнечелюстной ветвей лицевого нерва с диастазом у лабораторных крыс рекомендуется использовать в качестве базовой платформы для доклинической апробации новых методов и материалов, направленных на восстановление периферических нервов.

2. При выполнении первично-восстановительных операций в боковой области лица, сопровождающихся повреждением мышечных ветвей лицевого нерва с образованием диастаза, в качестве метода выбора следует применять тубулизацию с использованием синтетического кондуита. Для обеспечения максимальной эффективности вмешательства необходимо подбирать кондуиты, соответствующие установленным критериям: сопротивляемость просвета (СП) 200–250 г и модуль эластичности (ЭП) 8,66–13,9 кПа, что обеспечивает сохранение просвета и синхронизацию с движениями окружающих тканей. С целью стимуляции регенерации и сокращения сроков восстановления иннервации рекомендуется интраоперационно создавать депо аутоплазмы в просвете кондуита по разработанной методике (Патент № RU 2700258 С1). Для защиты зоны аксоногенеза от рубцового сдавления, обеспечения возможности послеоперационного введения препаратов и исключения повторного вмешательства с целью удаления проводника целесообразно использовать разработанную съемную конструкцию кондуита (Патент № RU 2376650 С1).

3. Для образовательного процесса: Материалы и выводы диссертации рекомендуется включить в учебные программы и методические пособия для

подготовки хирургов, челюстно-лицевых хирургов и нейрохирургов по темам: «Операции на периферических нервах», «Хирургия лицевого нерва».

Разработанные методики целесообразно использовать при проведении мастер-классов и тренингов по микрохирургической технике восстановления нервов.

Внедрение данного комплекса рекомендаций в клиническую практику позволит стандартизировать и повысить эффективность первично-восстановительных операций при травмах ветвей лицевого нерва, улучшить функциональные и эстетические результаты лечения и сократить потребность в отсроченных реконструктивных вмешательствах.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав

ЛН – Лицевой нерв

М – Среднее арифметическое (Mean)

РФ – Российская Федерация

СП – Сопротивляемость просвета проводника в граммах (характеристика синтетического кондуита)

ФГБОУ ВО ДГМУ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет

ЭП-кПа – Эластичность проводника – в килопаскалях (характеристика синтетического кондуита)

ANOVA – Однофакторный дисперсионный анализ (Analysis of Variance)

CI – Доверительный интервал (Confidence Interval)

CV – Коэффициент вариации (Coefficient of Variation)

EU – Европейский союз (в контексте Директивы ЕС 2010/63/EU)

NaCl – Натрия хлорид (изотонический раствор 0,9%)

p – Уровень статистической значимости (p-value)

PDGF – Плиточный фактор роста (Platelet-Derived Growth Factor)

SD – Стандартное отклонение (Standard Deviation)

TGF- $\beta$  – Трансформирующий фактор роста бета (Transforming Growth Factor Beta)

U – Критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test)

t – Значение t-критерия Стьюдента (Student's t-test)

Z – Критерий Уилкоксона (Wilcoxon Z-test)

r — Коэффициент корреляции Пирсона (Pearson Correlation Coefficient)

мм – Миллиметры

г – Граммы

мг/кг – Миллиграммы на килограмм (дозировка)

мл – Миллилитры

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акуев, Г.Н. Пластика нерва с помощью тубажа из артериального аллотрансплантата / Г.Н. Акуев, Г.С. Кокин, И. Чумасов, Л.И. Колосова [и др.] // Вопросы нейрохирургии. – 1988. – № 6. – С. 32-36.
2. Акулов, М.А. Поражение лицевого нерва при нейрохирургических операциях: реабилитационный потенциал ботулинотерапии / М.А. Акулов, О.Р. Орлова, Т.В. Табашникова и [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82. – № 1. – С. 111.
3. Аскеров, Э.Д. Оценка перфузии тканей, кровоснабжаемых из бассейна лицевой и поверхностной височной артерий как этап изучения возможности аллотрансплантации сложного комплекса тканей лица для лечения обширных дефектов челюстно-лицевой области, а также врожденных и застарелых лицевых параличей в детском возрасте (секционное исследование) / Э.Д. Аскеров, О.В. Зайратьянц, О.З. Топольницкий // Российская стоматология. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С. 57-58.
4. Аскеров, Э.Д. Кросс-пластика лицевого нерва как первый этап лечения врожденного лицевого паралича у ребенка 5 лет: клинический случай / Э.Д. Аскеров, О.З. Топольницкий // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2022. – Т. 22. – № 1. – С. 72-78.
5. Аскеров, Э.Д. Клинико-анатомическое обоснование проведения реконструктивно-восстановительных операций у детей и взрослых с лицевым параличом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2023.
6. Ахмадудинов, М.Г. Восстановление ветвей лицевого нерва способом направленной регенерации после удаления опухоли слюнных желез / М.Г. Ахмадудинов, А.М. Ахмадудинов, Г.М. Патахов, Х.А. Ордашев,

- А.К. Шахбанов // Вестник Дагестанской государственной академии. – 2021. – Т. 41. – № 4. – С. 41-44.
7. Байриков, И.М. Лечение пациентов с травматическими повреждениями нижней челюсти : монография / И.М. Байриков, А.Л. Савельев, М.Г. Самуткина, С.А. Сафаров. – Самара : ИД «Би Групп», 2024. – 188 с.
  8. Байтингер, В.Ф. Травма лицевого нерва – современное состояние проблемы / В.Ф. Байтингер, М.Ф. Родиков, Р.А. Пахомова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 6. – С. 187.
  9. Бакаев, А.А. Хирургическое лечение интратемпоральных поражений лицевого нерва : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2022. – 22 с.
  10. Безрукова, В.М. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой области : в 2 т. / В.М. Безрукова, Т.Г. Робустова. – М. : Медицина, 2000. – Т. 1. – 776 с.
  11. Большаков, О.П. Лекции по оперативной хирургии и топографической анатомии / О.П. Большаков, Г.М. Семенов. – Санкт-Петербург : Питер, 2000. – 225 с.
  12. Васильев, Е.А. Повреждение нижнего альвеолярного нерва и методы восстановления чувствительности нижней губы в зоне его иннервации / Е.А. Васильев, С.Ю. Иванов, С.В. Терещук, В.А. Сухарев // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2025. – № 3. – С. 91-99.
  13. Виссарионов, В.А. Варианты реконструктивно-пластических операций при дефектах и деформациях мягких тканей лица / В.А. Виссарионов, И.А. Карякина // Метаморфозы. – 2021. – № 33. – С. 44-48.
  14. Галямов, А.Р. Оценка результатов лечения сочетанного повреждения срединного и локтевого нервов на уровне плеча и предплечья / А.Р. Галямов // Современные подходы к диагностике и лечению травматологических и

- ортопедических больных : сб. тез. науч.-практ. конф. – Махачкала, 2018. – С. 52–53.
15. Говенько, Ф.С. Некоторые вехи и достижения в хирургии повреждений нервов / Ф.С. Говенько // Неврологический вестник. – 2008. – Т. 40. – № 1. – С. 88–92.
16. Грушина, Т.И. Злокачественные опухоли и физиотерапия / Т.И. Грушина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – Т. 90. – № 1. – С. 70–79.
17. Диаб, Х.М. Хирургическое лечение интратемпоральных опухолей лицевого нерва / Х.М. Диаб, И.И. Нажмудинов, А.С. Караян, Д.С. Кондратчиков, Е.В. Орлова, К.Д.О. Юсифов // Врач. – 2018. – Т. 29. – № 3. – С. 49-54. – doi: 10.29296/25877305-2018-0312
18. Диаб, Х.М. Хирургическое лечение интратемпоральных поражений лицевого нерва / Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, А.А. Бакаев, О.А. Пащинина, А.Е. Михалевич // Голова и шея. Российский журнал. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 52-59.
19. Диаб, Х.М. Хирургическое лечение интратемпоральных поражений лицевого нерва / Х.М. Диаб, А.А. Бакаев, А.Е. Михалевич // VIII Республиканская научно-практическая конференция оториноларингологов РД с Всероссийским участием, посвященное 85-летию РКБ «Общие проблемы и практические задачи оториноларингологии» : материалы конф. – 2019. – С. 122–124.
20. Журбин, Е.А. Диагностическая эффективность ультразвукового исследования при повреждениях периферических нервов / Е.А. Журбин, А.И. Гайворонский, В.С. Декан, И.С. Железняк, Л.И. Чуриков, Д.М. Исаев, Е.Д. Алексеев, Д.В. Свистов // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 23-29.
21. Завалий, Л.Б. Комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с невропатией лицевого нерва в разные периоды заболевания /

- Л.Б. Завалий, Г.Р. Рамазанов, К.И. Чехонацкая и [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 1. – С. 69–79.
22. Завалий, Л.Б. Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с невропатией лицевого нерва / Л.Б. Завалий, С.С. Петриков, Г.Р. Рамазанов, Д.С. Касаткин, К.И. Чехонацкая // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 96. – № 2. – С. 59-67.
23. Зотов, А.В. Хирургическое лечение паралича лицевого нерва / А.В. Зотов, С.В. Чернов, А.Б. Дмитриев и [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2015. – Т. 7. – № 2. – С. 78–83.
24. Зотов, А.В. Оценка ближайших результатов хирургического лечения больных с лицевым параличом методом тригеминальной невротизации / А.В. Зотов, Д.А. Рзаев, А.Б. Дмитриев и [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80. – № 4. – С. 31-39.
25. Ибрагимов, Т.И. Тубулизация ветвей лицевого нерва / Т.И. Ибрагимов, М.Г. Ахмадудинов, А.М. Ахмадудинов, Г.М. Патахов // Вестник Дагестанской государственной академии. – 2016. – Т. 21. – № 4. – С. 37-40.
26. Ибрагимов, Т.И. Усовершенствованная методика направленной регенерации ветвей лицевого нерва с использованием модифицированной конструкции синтетического проводника / Т.И. Ибрагимов, О.О. Янушевич, А.М. Ахмадудинов, Э.А. Базилян // Стоматология для всех. – 2025. – № 4 (113). – С. 4–7.
27. Кустов, М.О. Одонтогенные поражения лицевого нерва в практике отоларинголога, или нейроодонтогенный синдром лицевого нерва / М.О. Кустов, С.А. Артюшкин, Г.В. Вержбицкий // Российская оториноларингология. – 2015. – № 6(79). – С. 98-102. – doi: 10.18692/1810-4800-2015-6-98-102

28. Калакуцкий, Н.В. Отдаленные результаты пластики лицевого нерва жевательным / Н.В. Калакуцкий, С.И. Якунин, О.Ю. Петропавловская и [и др.] // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2017. – № 1. – С. 96–97.
29. Калакуцкий, Н.В. Опыт применения аппарата для интраоперационного нейромониторинга «Монитор целостности лицевого нерва NIM Neuro 3.0» / Н.В. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская, А.Л. Кириллов, Н.В. Пахомова // *Институт стоматологии.* – 2020. – Т. 2. – № 63. – С. 30–31.
30. Камонов, В.Н. Фактор роста нервов / В.Н. Камонов. – Минск : Наука и техника, 1984. – 197 с.
31. Коновалов, Н.А. Лечение злокачественных опухолей оболочек периферических нервов: случаи из практики и обзор литературы / Н.А. Коновалов, В.А. Королишин, Д.С. Асютин, С.Ю. Тимонин, М.А. Шульц, А.В. Соленкова, Б.А. Закиров, А.А. Батыров // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* – 2019. – Т. 83. – № 3. – С. 64-72. – DOI: 10.17116/neiro20198303164.
32. Ксембаев, С.С. Сравнительная оценка эффективности методов дренирования при одонтогенных флегмонах / С.С. Ксембаев, Э.А. Агатиева, О.Е. Торгашова, О.А. Иванов // *Российская стоматология.* – 2023. – Т. 16. – № 2. – С. 32–34. – DOI: 10.17116/rosstomat20231602132
33. Кулаков, А.А. Трехуровневая система оказания медицинской помощи в Российской Федерации по профилю «челюстно-лицевая хирургия» / А.А. Кулаков, Ф.Ф. Лосев, Т.В. Брайловская и [и др.] // *Институт стоматологии.* – 2023. – № 3(100). – С. 16–18.
34. Левенец, А.А. Челюстно-лицевой травматизм как социальная, экономическая и медицинская проблема / А.А. Левенец, Н.А. Горбач, Н.Н. Фокас // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2013. – Т. 2. – № 80. – С. 13–18.

35. Лысенко, А.В. Современные хирургические методы лечения слюннокаменной болезни / А.В. Лысенко, А.Я. Разумова, А.И. Яременко и [и др.] // Институт стоматологии. – 2022. – № 4(97). – С. 62–63.
36. Масгутов, Р.Ф. Современные тенденции лечения повреждений периферических нервов / Р.Ф. Масгутов, А.А. Ризванов, А.А. Богов (мл.), А.Р. Галлямов, А.П. Киясов // Практическая медицина. – 2013. – Т. 2. – № 1-2 (69). – С. 99–103.
37. Мирошникова, П.К. Перспективные нервные кондуиты для стимуляции регенерации поврежденных периферических нервов / П.К. Мирошникова, А.В. Люндуп, Н.П. Бацаленко, М.Е. Крашенинников, Ю. Занг, Н.Б. Фельдман, В.В. Береговых // Вестник РАМН. – 2018. – Т. 73. – № 6. – С. 388–400.
38. Невропатии : руководство для врачей / под ред. Н.М. Жулева. – Москва, 2005. – 416 с.
39. Неробеев, А.И. Диагностика и лечение лицевых параличей / А.И. Неробеев, Д.Р. Гришкян // Врач. – 2000. – № 12. – С. 32–37.
40. Неробеев, А.И. Паралитический лагофтальм. Влияние временного фактора на качество функционального восстановления круговой мышцы глаза при нейропластических операциях / А.И. Неробеев, К.С. Салихов, З.Ю. Висайтова // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2017. – Т. 1. – № 2. – С. 12–18.
41. Неробеев, А.И. Применение дермального матрикса и сетчатых имплантатов для устранения птоза мягких тканей лица при параличе мимической мускулатуры / А.И. Неробеев, В.Э. Кобазев // Стоматология. – 2016. – Т. 95. – № 6. – С. 47–48.
42. Неробеев, А.И. Функциональная адаптация жевательных мышц при хирургическом лечении невропатии лицевого нерва с использованием жевательного нерва / А.И. Неробеев, В.И. Польшина // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2018. – Т. 1. – № 3. – С. 32–40.

43. Неробеев, А.И. Восстановление движений лица при повреждениях лицевого нерва / А.И. Неробеев, В.И. Малаховская, С.В. Суоровых // IV съезд нейрохирургов России : тезисы докладов. – М., 2006. – С. 541.
44. Неробеев, А.И. Применение методики динамической коррекции при параличе мимической мускулатуры / А.И. Неробеев, В.И. Малаховская, С.В. Суоровых // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2004. – № 4. – С. 120.
45. Нечаева, А.С. Опыт реиннервации лицевого нерва подъязычным нервом для коррекции послеоперационной дисфункции лицевого нерва / А.С. Нечаева, А.Ю. Улитин, С.В. Пустовой, М.М. Тастанбеков // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 32–37.
46. Оглезнев, К.Я. Использование лазера в хирургии периферических нервов / К.Я. Оглезнев, К.В. Славин // Вопросы нейрохирургии. – 1992. – № 2. – С. 31–32.
47. Омерелли, Э.Р. Челюстно-подъязычный нерв как донор для восстановления лицевого нерва. Топографо-анатомическое и клиническое исследование / Э.Р. Омерелли и [и др.] // Материалы Национального конгресса «Пластическая хирургия». – Москва : ООО «Бионика Медиа», 2012. – С. 145.
48. Осташко, А.А. Оценка эффективности применения метода дископексии в лечении пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава / А.А. Осташко, А.Д. Баговиев, Д.В. Шипика, А.Ю. Дробышев // Российская стоматология. – 2024. – Т. 17. – № 3. – С. 74–75.
49. Осташко, А.А. Применение дископексических методик в лечении пациентов с заболеваниями ВНЧС / А.А. Осташко // 46 Итоговая научная конференция

Общества молодых ученых Российского университета медицины : сб. тезисов науч. трудов. – Москва, 2024. – С. 130–132.

50. **Патент на изобретение № 2446757 Российская Федерация**, МПК А61В 17/04. Способ изоляции области шва периферического нерва с использованием политетрафторэтилена : № 2010134064/14 : заявл. 13.08.2010 : опубл. 10.04.2012 / Л.А. Родоманова, С.В. Валетова, А.Г. Полькин, А.О. Афанасьев ; заявитель ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» – 5 с.
51. **Патент на изобретение № 2471435 Российская Федерация**, МПК А61В 17/00. Способ восстановления поврежденного нерва при дефектах на большом протяжении : № 2010148365/14 : заявл. 26.11.2010 : опубл. 10.01.2013 / А.В. Маргасов ; заявитель А.В. Маргасов – 7 с.
52. **Патент на изобретение № 2585421 Российская Федерация**, МПК А61В 17/00. Способ восстановления поврежденного нерва : № 2014152232/14 : заявл. 24.12.2014 : опубл. 27.05.2016 / А.В. Маргасов ; заявитель А.В. Маргасов – 6 с.
53. **Патент на изобретение № 2768595 Российская Федерация**, МПК А61В 17/00. Способ восстановления поврежденного периферического нерва : № 2021110396 : заявл. 13.04.2021 : опубл. 24.03.2022 / Е.М. Дудиков, В.В. Машин, Л.А. Белова ; заявитель Ульяновский государственный университет – 8 с.
54. **Патент на изобретение № 2702608 Российская Федерация**, МПК А61В 17/00. Способ реиннервации мимической мускулатуры : № 2019118718 : заявл. 17.06.2019 : опубл. 08.10.2019 / А.И. Неробеев, К.С. Салихов, З.Ю. Висаитова, Г.М. Зухрабова ; заявитель ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» – 11 с.
55. **Патент на изобретение № 2288651 Российская Федерация**, МПК А61В 17/04. Способ наложения эпиневрального шва : № 2005103216/14 : заявл. 08.02.2005 : опубл. 10.12.2006 / М.О. Омаров, Г.М. Патахов, М.М. Бакуев, Г.А. Арсаханова,

- Х.Г. Сулейманова ; заявитель Дагестанская государственная медицинская академия – 6 с.
56. **Патент на изобретение № 2660994 Российская Федерация**, МПК А61В 17/00.  
Способ восстановления функции лицевого нерва : № 2017135161 : заявл. 05.10.2017 : опубл. 11.07.2018 / Э.Р. Омерэлли, А.И. Неробеев, С.С. Дыдыкин, К.С. Салихов ; заявитель Э.Р. Омерэлли – 7 с.
57. **Патент на изобретение № 2703907 Российская Федерация**, МПК А61В 17/00.  
Способ устранения дефекта лицевого нерва : № 2019107748 : заявл. 19.03.2019 : опубл. 22.10.2019 / К.С. Салихов, С.Г. Булат ; заявитель ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» – 15 с.
58. **Патент на изобретение № 2697775 Российская Федерация**, МПК А61В 17/00.  
Трубчатый имплантат в качестве направляющей оболочки нерва и способ регенерации нерва : № 2018110486 : заявл. 23.03.2018 : опубл. 19.08.2019 / Д.Н. Соломицкий, В.А. Жуковский, И.О. Шемякин, Н. Тагандурдыева; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Линтекс» – 20 с.
59. **Патент на изобретение № 2347539 Российская Федерация**, МПК А61В 17/00.  
Способ лечения повреждения периферического нерва : № 2008101288 : заявл. 09.01.2008 : опубл. 27.02.2009 / И.В. Балязин ; заявитель И.В. Балязин – 6 с.
60. Пахомова, Р.А. Диагностика и варианты хирургического лечения паралича мимической мускулатуры : дис. ... канд. мед. наук / Р.А. Пахомова. – Санкт-Петербург, 2014. – 181 с.
61. Пахомова, Н.В. Анализ историй болезни пациентов с опухолями околоушных слюнных желез, получивших оперативное лечение с 2015 по 2016 гг. в клинике челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова / Н.В. Пахомова, О.Ю. Петропавловская, Н.В. Калакуцкий // Международный

- журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12–8. – С. 1433–1437.
62. Пахомова, Н.В. Междисциплинарная модель обследования, лечения и реабилитации пациентов с лицевым параличом и с заболеваниями околоушной слюнной железы / Н.В. Пахомова, Н.В. Калакуцкий, О.Ю. Петропавловская, А.В. Климкин, Е.В. Бубнова, Е.Н. Ляпина, Д.И. Грачев // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 169.
63. Поляков, А.П. Статическая коррекция лица при повреждении лицевого нерва в клинике опухолей головы и шеи / А.П. Поляков, И.В. Решетов, М.В. Ратушный и [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2017. – № 2. – С. 53–59.
64. Пятин, В.Ф. Значение состава внутренней среды кондуитов для активации роста аксонов при протяженных дефектах периферических нервов / В.Ф. Пятин, А.О. Тутуров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 4. – С. 100–105.
65. Рахманина, А.А. Методы психологической помощи пациентам с повреждением лицевого нерва [Электронный ресурс] / А.А. Рахманина // Современная зарубежная психология. – 2024. – Т. 13. – № 3. – С. 102–112. – DOI: 10.17759/jmfr.2024130310.
66. Сагдиев, Р.Х. Эффективность невролиза плечевого сплетения под видеоэндоскопической ассистенцией при лечении брахиоплексопатий у взрослых / Р.Х. Сагдиев, С.С. Дыдыкин, А.Г. Шапкин, Р.А. Суфианов, С.В. Люлин, Д.Ю. Борзунов, А.А. Суфианов // Гений ортопедии. – 2023. – Т. 29. – № 1. – С. 7-11. – doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-7-11
67. Саидова, З.Т. Реконструктивная хирургия лицевого нерва (позаэтапное моделирование техники на трупном материале) / З.Т. Саидова, А.В. Шток,

- С.Е. Цыганов, Г.Ф. Добровольский // Нейрохирургия. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 49-57. – DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-2-49-57.
68. Салихов, К.С. Хирургическое восстановление изолированных движений мимических мышц у пациентов с параличом лица : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2022.
69. Свистушкин, В.М. Невропатия лицевого нерва: современные подходы к диагностике и лечению / В.М. Свистушкин, А.Н. Славский // РМЖ. Оториноларингология. – 2016. – № 4. – С. 280–285.
70. Селянинов, К.В. Технологии обучения микрохирургическим навыкам в институте Микрохирургии / К.В. Селянинов, О.С. Курочкина, В.Ф. Байтингер // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2021. – Т. 24. – № 1 (76). – С. 19–28.
71. Сергеев, С.М. Стимуляция посттравматической регенерации периферического нерва в зоне диастаза / С.М. Сергеев, В.М. Чучков, И.И. Марков // Морфологические ведомости. – 2008. – № 1-2. – С. 93–95.
72. Сергеев, С.М. Стимуляция посттравматической регенерации периферического нерва в зоне диастаза (экспериментально-морфологическое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.М. Сергеев ; Морд. гос. ун-т им. Н.П. Огарева. – Саранск, 2009.
73. Сергеев, С.М. Устранение диастаза седалищного нерва с помощью аутовенозного имплантата и стимуляции аксоногенеза / С.М. Сергеев, И.И. Марков // Морфология. – 2006. – № 5. – С. 80.
74. Сиражудинова, У.М. Способ изоляции сшитых концов нерва / У.М. Сиражудинова, Г.М. Патахов // Материалы 62-й всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – 2014. – С. 209–210.

75. Солошенко, П.П. Эндопротезирование височно-нижнечелюстного сустава как метод лечения переломов нижней челюсти / П.П. Солошенко, С.Ю. Иванов, Л.Л. Бороздкин и [и др.] // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27. – № 2. – С. 94-98. – DOI: 10.37988/1811-153X\_2024\_2\_94.
76. Ступницкая, М.А. Улучшение качества жизни пациентов с невритом лицевого нерва: групповые занятия vs индивидуальные занятия лечебной гимнастикой / М.А. Ступницкая, С.И. Алексеева // Вестник МГПУ. Серия: Естественные науки. – 2022. – № 4 (48). – С. 87-99. – doi: 10.25688/2076-9091.2022.48.4.8.
77. Тутуров, А.О. Современные тенденции в восстановлении протяжённых дефектов нервов. Развитие технологий использования регенераторного потенциала нервных волокон, их сущность, недостатки и преимущества [Электронный ресурс] / А.О. Тутуров // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 1. – URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=16825>.
78. Филяева, А.С. Аспекты хирургического лечения повреждений периферических нервов – современное состояние проблемы / А.С. Филяева, А.В. Яриков, А.П. Фраерман, О.А. Перльмуттер, С.Н. Цыбусов, М.Ю. Хохлов, И.Ю. Камнев, В.В. Прокопьев, Н.Н. Коваленко, Е.Н. Клементьев, С.А. Алидин, Д.А. Корочкин, Е.В. Костогриз, А. Гарсия, А.В. Байтингер // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2024. – № 1. – С. 15–29.
79. Цымбалюк, Я.В. Дифференцированные методы хирургического лечения больных с последствиями повреждений лицевого нерва / Я.В. Цымбалюк, И.Б. Третьяк, А.А. Гацкий и [и др.] // Травма. – 2019. – Т. 20. – № 6. – С. 45–52.
80. Цымбалюк, Ю.В. Сравнительный анализ различных видов невротизации как метода хирургического лечения периферического пареза лицевого нерва / Ю.В. Цымбалюк, В.И. Цымбалюк, И.Б. Третьяк и [и др.] // Нейрохирургия. – 2020. – Т. 28. – № 3. – С. 299-308. – DOI: 10.18484/2305-0047.2020.3.299.

81. Цымбалюк, Я.В. Показания и противопоказания к проведению хирургического лечения последствий поражения лицевого нерва / Я.В. Цымбалюк // Международный неврологический журнал. – 2019. – № 8(110). – С. 17-22. – DOI: 10.22141/2224-0713.8.110.2019.187889.
82. Чалисова, Н.И. Регенерация периферических нервов в просвете имплантированных сосудов / Н.И. Чалисова, Е.И. Чумасов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1983. – Т. 96. – № 1. – С. 104–107.
83. Чойнзонов, Е.Л. Комплексный подход к реабилитации больных с нарушением функции лицевого нерва после тотальной паротидэктомии / Е.Л. Чойнзонов, Т.Я. Кучерова, И.Н. Удинцева и [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 66–70. – doi: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-66-70.
84. Шакиров, М.Н. Совершенствование хирургического лечения больных с параличами мимических мышц лица / М.Н. Шакиров // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 38-41.
85. Шургая, Ц.М. Хирургический алгоритм лечения больных с лицевыми параличами : дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 418 с.
86. Яременко, А.И. Сравнение методик оказания неотложной помощи при заболеваниях ВНЧС / А.И. Яременко, С.И. Кутукова, В.О. Королев и [и др.] // Институт стоматологии. – 2022. – № 3(96). – С. 64–65.
87. **Патент на изобретение № 2376650 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, RU 2376650 С1 2009.12.20. Заявка № 2008129918 от 21.07.2008. Способ направленной регенерации мышечных ветвей лицевого нерва в эксперименте / А.М. Ахмадудинов, М.Г. Ахмадудинов. – Патентообладатель: ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия».**
88. **Патент на изобретение № 2700258 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/04, RU 2700258 С1 2019.09.13. Заявка № 2018117255 от 08.05.2018. Способ**

- стимуляции регенерации мышечных ветвей лицевого нерва в эксперименте / А.М. Ахмадудинов, М.Г. Ахмадудинов, Г.М. Патахов. – Патентообладатель: ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.
89. Патент на полезную модель № 214521 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/122, RU 214521 U1 2022.11.01. Заявка № 2022114619 от 30.05.2022. Зажим-стабилизатор полутрубчатых элементов проводника-кондуита для направленной регенерации нерва / А.М. Ахмадудинов, М.Г. Ахмадудинов, Г.М. Патахов. – Патентообладатель: ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.
90. Akdag, O. Simultaneous Reconstruction of Both Facial Paralysis and Temporomandibular Joint Ankylosis With a Composite Flap From Dorsum of Foot / O. Akdag, S.G. Evin, M. Karamese // Journal of Craniofacial Surgery. – 2017. – Vol. 28. – № 7. – P. 694–697.
91. Alejandro, J. Facial Nerve Repair / J. Alejandro, A.J. Matos Cruz, M.H. Hohman, O. De Jesus // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560623/>.
92. Aronson, S. Evidence-Based Practices in Facial Reanimation Surgery / S. Aronson, S.A. Applebaum, L.J. Kelsey, A.K. Gosain // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2023. – Vol. 152. – № 3. – P. 520e-533e. – DOI: 10.1097/PRS.0000000000010539.
93. Azizzadeh, B. Modified Selective Neurectomy: A New Paradigm in the Management of Facial Palsy with Synkinesis / B. Azizzadeh, N. Hjelm // Facial Plastic Surgery Clinics of North America. – 2021. – Vol. 29. – № 3. – P. 453–457.
94. Azizzadeh, B. Modified Selective Neurectomy for the Treatment of Post-Facial Paralysis Synkinesis / B. Azizzadeh, L.E. Irvine, J. Diels, et al. // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2019. – Vol. 143. – № 5. – P. 1483–1496.

95. Bianchi, B. Cross-facial nerve graft and masseteric nerve cooptation for one-stage facial reanimation: principles, indications, and surgical procedure / B. Bianchi, A. Ferri, S. Ferrari, et al. // *Head & Neck*. – 2014. – Vol. 36. – № 2. – P. 235–240.
96. Biglioli, F. Masseteric-facial nerve neuroorrhaphy: results of a case series / F. Biglioli, V. Colombo, D. Rabbiosi, et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 126. – № 1. – P. 312–318.
97. Boahene, K.O. The Multivector Gracilis Free Functional Muscle Flap for Facial Reanimation / K.O. Boahene, J. Owusu, L. Ishii, M. Ishii, S. Desai, I. Kim, L. Kim, P. Byrne // *JAMA Facial Plastic Surgery*. – 2018. – Vol. 20. – № 4. – P. 300–306.
98. Boerboom, A. Molecular Mechanisms Involved in Schwann Cell Plasticity / A. Boerboom, V. Dion, A. Chariot, R. Franzen // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2017. – Vol. 10. – P. 38. – DOI: 10.3389/fnmol.2017.00038.
99. Braig, D. Analysis of the ideal muscle weight of gracilis muscle transplants for facial reanimation surgery with regard to the donor nerve and outcome / D. Braig, H. Bannasch, G.B. Stark, S.U. Eisenhardt // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2017. – Vol. 70. – № 4. – P. 459-468.
100. Bruins, T.E. Interpreting Quality-of-Life Questionnaires in Patients with Long-Standing Facial Palsy / T.E. Bruins, M.M. van Veen, I.J. Kleiss, et al. // *Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine*. – 2022. – Vol. 24. – № 2. – P. 75–80.
101. Cannon, R.B. Facial nerve outcomes after middle fossa decompression for Bell's palsy / R.B. Cannon, R.K. Gurgel, F.M. Warren, C. Shelton // *Otology & Neurotology*. – 2015. – Vol. 36. – № 3. – P. 513–518. – DOI: 10.1097/MAO.0000000000000513.
102. Catli, T. Facial reanimation with end-to-end hypoglossofacial anastomosis: 20 years' experience / T. Catli, Y.A. Bayazit, O. Gokdogan, et al. // *The Journal of Laryngology and Otology*. – 2010. – Vol. 124. – № 1. – P. 23–25.

103. Cattin, A.-L. Macrophage-Induced Blood Vessels Guide Schwann Cell-Mediated Regeneration of Peripheral Nerves / A.-L. Cattin, J.J. Burden, L. Van Emmenis, F.E. Mackenzie, J.J.A. Hoving, N.G. Calavia, Y. Guo, M. McLaughlin, L.H. Rosenberg, V. Quereda, D. Jamecna, I. Napoli, S. Parrinello, T. Enver, C. Ruhrberg, A.C. Lloyd // *Cell*. – 2015. – Vol. 162. – № 5. – P. 1127-1139. – DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.021.
104. Chen, L. Human neural precursor cells promote neurologic recovery in a viral model of multiple sclerosis / L. Chen, R. Coleman, R. Leang, H. Tran, A. Kopf, C.M. Walsh, I. Sears-Kraxberger, O. Steward, W.B. Macklin, J.F. Loring, T.E. Lane // *Stem Cell Reports*. – 2014. – Vol. 2. – № 6. – P. 825-837. – DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.04.005.
105. Choi, J.Y. Management of the paralyzed face using temporalis tendon transfer via intraoral and transcutaneous approach / J.Y. Choi, H.J. Kim, S.Y. Moon // *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2018. – Vol. 40. – P. 24. – DOI: 10.1186/s40902-018-0160-6.
106. Chuang, D.C. Comparison of Functional Results After Cross-Face Nerve Graft-, Spinal Accessory Nerve-, and Masseter Nerve-Innervated Gracilis for Facial Paralysis Reconstruction / D.C. Chuang, J.C. Lu, T.N. Chang, et al. // *Annals of Plastic Surgery*. – 2018. – Vol. 81. – № 6S. – P. 21–29.
107. Condie, D. Facial nerve injury and repair: a practical review for cutaneous surgery / D. Condie, S.N. Tolkachjov // *Dermatologic Surgery*. – 2019. – Vol. 45. – № 3. – P. 340–357.
108. Dell'aversana, O.G. Surgical management of benign tumors of the parotid gland: extracapsular dissection versus superficial parotidectomy—our experience in 232 cases / O.G. Dell'aversana, P. Bonavolonta, G. Iaconetta, et al. // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2013. – Vol. 71. – P. 410–413.

109. Demar, M. La lifting vertical profound: Evolution d'un concept / M. Demar, N. Bonneton // *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. – 1995. – Vol. 40. – № 4. – P. 327–338.
110. Donnarumma, P. Penetrating gunshot wound to the head: transotic approach to remove the bullet and masseteric-facial nerve anastomosis for early facial reanimation / P. Donnarumma, R. Tarantino, P. Gennaro, V. Mitro, V. Valentini, G. Magliulo, R. Delfini // *Turkish Neurosurgery*. – 2014. – Vol. 24. – № 3. – P. 415–418.
111. Donzelli, R. Microsurgical repair of the facial nerve / R. Donzelli, F. Maiuri, C. Peca, L. Cavallo, G. Motta, E. de Divitiis // *Zentralblatt für Neurochirurgie*. – 2005. – Vol. 66. – № 2. – P. 63–69.
112. Ducic, I. Chronic postoperative complications and donor site morbidity after sural nerve autograft harvest or biopsy / I. Ducic, J. Yoon, G. Buncke // *Microsurgery*. – 2020. – Vol. 40. – № 6. – P. 710–716.
113. Elkatatny, A.A.A.M. Hypoglossal Facial Nerve Anastomosis for Post-Operative and Post-Traumatic Complete Facial Nerve Paralysis / A.A.A.M. Elkatatny, H.A.A. Abdallah, D. Ghoraba, T.A. Amer, T. Hamdy // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 7. – № 23. – P. 3984–3996.
114. Elmadawy, A. Clinical and electromyographic assessment of facial nerve function after temporomandibular joint surgery / A. Elmadawy et al. // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2015. – Vol. 44. – № 10. – P. 1275–1280.
115. Evgeniou, E. Cross Facial Nerve Grafting for Smile Restoration: Thoughts on Improving Graft Inset / E. Evgeniou, D.N. Mitchell, S.M. Rosen // *Plastic and Reconstructive Surgery*. *Global Open*. – 2022. – Vol. 10. – № 6. – P. e4390.
116. Fattah, A. Facial palsy and reconstruction / A. Fattah, G.H. Borschel, R.T. Manktelow, M. Bezuhy, R.M. Zuker // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2012. – Vol. 129. – P. 340e-352e. – DOI: 10.1097/PRS.0b013e31823aedd9.

117. Garcia, R.M. Contemporary solutions for the treatment of facial nerve paralysis / R.M. Garcia, T.A. Hadlock, M.J. Klebuc, et al. // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2015. – Vol. 135. – № 6. – P. 1025e–1046e.
118. Graillon, N. Rehabilitation of facial paralysis using autogenous fascia lata graft. Stable results over time / N. Graillon, T. Colson, J. Bardot // *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. – 2015. – Vol. 60. – № 5. – P. 442–447.
119. Golivets, T.P. Analysis of world and russian trends in cancer incidence in the twenty-first century / T.P. Golivets, B. Kovalenko // *Research Result. Medicine and Pharmacy Series*. – 2015. – Vol. 1. – № 4. – P. 79-86. – DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86.
120. Guntinas-Lichius, O. Impact of different types of facial nerve reconstruction on the recovery of motor function: an experimental study in adult rats / O. Guntinas-Lichius, G. Hundeshagen, T. Paling, D.N. Angelov // *Neurosurgery*. – 2007. – Vol. 61. – № 6. – P. 1276-1283; discussion 1283-1285.
121. Guntinas-Lichius, O. Manual stimulation of facial muscles improves functional recovery after hypoglossal-facial anastomosis and interpositional nerve grafting of the facial nerve in adult rats / O. Guntinas-Lichius, G. Hundeshagen, T. Paling, M. Streppel, et al. // *Neurobiology of Disease*. – 2007. – Vol. 28. – № 1. – P. 101–112.
122. Guntinas-Lichius, O. Quality of life after facial nerve repair / O. Guntinas-Lichius, A. Straesser, M. Streppel // *The Laryngoscope*. – 2007. – Vol. 117. – № 3. – P. 421–426.
123. Hadlock, T. Facial reanimation: an invited review and commentary / T. Hadlock, M.L. Cheney // *Archives of Facial Plastic Surgery*. – 2008. – Vol. 10. – № 6. – P. 413–417.

124. Hamlet, C. 'Your face freezes and so does your life': A qualitative exploration of adults' psychosocial experiences of living with acquired facial palsy / C. Hamlet, H. Williamson, M. Hotton, et al. // *British Journal of Health Psychology*. – 2021. – Vol. 26. – P. 977–994.
125. Han, J.H. Facial reanimation using hypoglossal-facial nerve anastomosis after schwannoma removal / J.H. Han, M.J. Suh, J.W. Kim, et al. // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2017. – Vol. 137. – P. 99-105. – DOI: 10.1080/00016489.2016.1212398.
126. Harii, K. Free gracilis muscle transplantation, with microvascular anastomoses for the treatment of facial paralysis. A preliminary report / K. Harii, K. Ohmori, S. Torii // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1976. – Vol. 57. – № 2. – P. 133–143.
127. Harii, K. Endoscopic dissection of recipient facial nerve for vascularized muscle transfer in the treatment of facial paralysis / K. Harii, H. Asato // *British Journal of Plastic Surgery*. – 2003. – Vol. 56. – № 2. – P. 110–113. – DOI: 10.1016/S0007-1226(03)00042-0.
128. Hembd, A. Facial nerve axonal analysis and anatomical localization in donor nerve: optimizing axonal load for cross-facial nerve grafting in facial reanimation / A. Hembd, P.A. Nagarkar, S. Saba, et al. // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2017. – Vol. 139. – № 1. – P. 177-183.
129. Hotton, M. The psychosocial impact of facial palsy: a systematic review / M. Hotton, E. Huggons, C. Hamlet, et al. // *British Journal of Health Psychology*. – 2020. – Vol. 25. – P. 695-727. – DOI: 10.1111/bjhp.12440.
130. Huang, W.Q. Extensor digitorum brevis and extensor hallucis brevis transplantation for treatment of long-standing facial paralysis / W.Q. Huang, B.R. Fang, X.Q. Fang, et al. // *Chinese Journal of Traumatology*. – 2009. – Vol. 12. – № 1. – P. 3–9.

131. Hu, M. Long-Term Follow-Up of the Repair of the Multiple-Branch Facial Nerve Defect Using Acellular Nerve Allograft / M. Hu, H. Xiao, Y. Niu, et al. // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2015. – Vol. 74. – № 1. – P. 161.e1–161.e11.
132. Izquierdo, J.C. Predegenerated Great Auricular Nerve Graft in Facial Nerve Defects / J.C. Izquierdo, A. Campos, C.J. Romero, G. Romero // *Otology & Neurotology*. – 2014. – Vol. 35. – № 2. – P. 380–385.
133. Jamshidian-Tehrani, M. Improved Function of Orbicularis Oculi by Dynamic Transfer of Contralateral Orbicularis Oculi Muscle in Patients with Facial Palsy / M. Jamshidian-Tehrani, A. Kasaei, H. Ghadimi, S. Nekoozadeh, S. Yadegari, M.H. Nowroozadeh // *Middle East African Journal of Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 27. – № 3. – P. 160–163.
134. Jandali, D. Facial reanimation: an update on nerve transfers in facial paralysis / D. Jandali, P.C. Revenaugh // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 27. – № 4. – P. 231–236.
135. Jeong, J. Per-oral cross-facial sural nerve graft for facial reanimation / J. Jeong, A.A. Almansoori, H.S. Park, et al. // *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2018. – Vol. 40. – № 1. – P. 31.
136. Jessen, K.R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves / K.R. Jessen, R. Mirsky // *The Journal of Physiology*. – 2016. – Vol. 594. – № 13. – P. 3521-3531. – DOI: 10.1113/JP270874.
137. Johnson, T.S. Tumor formation following murine neural precursor cell transplantation in a rat peripheral nerve injury model / T.S. Johnson, A.C. O'Neill, P.M. Motarjem, J. Nazzal, M. Randolph, J.M. Winograd // *Journal of Reconstructive Microsurgery*. – 2008. – Vol. 24. – № 8. – P. 545–550. – DOI: 10.1055/s-0028-1088228.

138. Kahinga, A.A. Total Transcanal Endoscopic Facial Nerve Decompression for Traumatic Facial Nerve Palsy / A.A. Kahinga, J.H. Han, I.S. Moon // *Yonsei Medical Journal*. – 2018. – Vol. 59. – № 3. – P. 457–460. – DOI: 10.3349/ymj.2018.59.3.457.
139. Kannan, R.Y. Immediate compared with late repair of extracranial branches of the facial nerve: a comparative study / R.Y. Kannan, A. Hills, M.J. Shelley, B. Bisase, K. Kapoor, P. Norris, C. Nduka // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2020. – Vol. 58. – № 2. – P. 163–169.
140. Kartush, J.M. Best Practices in Facial Nerve Monitoring / J.M. Kartush, K.S. Rice, et al. // *The Laryngoscope*. – 2021. – Vol. 131. – № S4. – P. S1–S42.
141. Kehrer, A. Anatomical study of the zygomatic and buccal branches of the facial nerve: Application to facial reanimation procedures / A. Kehrer, S. Engelmann, M. Ruewe, S. Geis, C. Taeger, et al. // *Clinical Anatomy*. – 2019. – Vol. 32. – № 4. – P. 480–488. – DOI: 10.1002/ca.23332.
142. Kim, M.J. Comparative Study of 2 Different Innervation Techniques in Facial Reanimation: Cross-face Nerve Graft-Innervated Versus Double-Innervated Free Gracilis Muscle Transfer / M.J. Kim, H.B. Kim, W.S. Jeong, et al. // *Annals of Plastic Surgery*. – 2020. – Vol. 84. – № 2. – P. 188–195.
143. Klebuc, M. The evolving role of the masseter-to-facial (V-VII) nerve transfer for rehabilitation of the paralyzed face / M. Klebuc // *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. – 2015. – Vol. 60. – № 5. – P. 436–441.
144. Kofler, B. Dynamic procedures for facial nerve reconstruction / B. Kofler, K.J.A.O. Ingels // *Laryngo-Rhino-Otologie*. – 2021. – Vol. 100. – № 9. – P. 738–750.
145. Leighton, J. Decalcified eggshell membrane, a supporting substrate for electron microscopic cross sections of monolayers of epithelial cell line MDCK / J. Leighton, S. Mansukhani, L. Estes // *In Vitro*. – 1971. – P. 251–252.

146. Liang, H. Facial Animation with Free Functional Gracilis Transfer Innervated by the Cross-Facial Nerve Graft / H. Liang, S. Chen, Z. Yang, et al. // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2021. – Vol. 32. – № 5. – P. 1754–1757.
147. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. Experimental study of using chitosan nerve conduit combined with PRP to repair facial nerve defect // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2017. – Vol. 31. – № 19. – P. 1496–1500; 1503. – DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.19.008.
148. Lundborg, G. Nerve regeneration through preformed pseudosynovial tubes. A preliminary report of a new experimental model for studying the regeneration and reorganization capacity of peripheral nerve tissue / G. Lundborg, H.A. Hansson // *The Journal of Hand Surgery*. – 1980. – Vol. 5. – Issue 1. – P. 35–38.
149. Matejcik, V. Our experience with surgical treatment of lesions of nervus facialis / V. Matejcik, G. Penzesova // *Neurocirugía (Astur)*. – 2008. – Vol. 19. – № 2. – P. 127–132.
150. Matos Cruz, A.J. Facial Nerve Repair / A.J. Matos Cruz, M.H. Hohman, O. De Jesus // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560623/>.
151. Matsuda, K. End-to-side "loop" graft for total facial nerve reconstruction: Over 10 years experience / K. Matsuda, M. Kakibuchi, Y. Sotsuka, et al. // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2015. – Vol. 68. – № 8. – P. 1054–1063.
152. Matsumine, H. One-stage reconstruction by dual-innervated double muscle flap transplantation with the neural interconnection between the ipsilateral masseter and contralateral facial nerve for reanimating established facial paralysis: A report of 2 cases / H. Matsumine, W. Kamei, K. Fujii, M. Shimizu, A. Osada, H. Sakurai // *Microsurgery*. – 2019. – Vol. 39. – № 5. – P. 457–462.

153. Mistry, R.K. Facial Nerve Trauma / R.K. Mistry, M.H. Hohman, A.A. Al-Sayed // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025. – PMID: 31971735.
154. Morestin, H. Section du facial, du lingual et du maxillaire supérieur par le même projectile. Tentative d'amélioration de la paralysie faciale par anastomoses musculaires / H. Morestin // Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris. – 1915. – Vol. 11. – P. 1370–1381.
155. Morley, S.E. Combining an end to side nerve to masseter transfer with cross face nerve graft for functional upgrade in partial facial paralysis-an observational cohort study / S.E. Morley // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. – 2021. – Vol. 74. – № 7. – P. 1446–1454.
156. Murphey, A.W. Masseteric Nerve Transfer for Facial Nerve Paralysis: A Systematic Review and Meta-analysis / A.W. Murphey, W.B. Clinkscales, S.L. Oyer // JAMA Facial Plastic Surgery. – 2018. – Vol. 20. – № 2. – P. 104–110.
157. Napoli, I. A central role for the ERK-signaling pathway in controlling Schwann cell plasticity and peripheral nerve regeneration in vivo / I. Napoli, L.A. Noon, S. Ribeiro, A.P. Kerai, S. Parrinello, L.H. Rosenberg, M.J. Collins, M.C. Harrisingh, I.J. White, A. Woodhoo, A.C. Lloyd // Neuron. – 2012. – Vol. 73. – № 4. – P. 729–742. – DOI: 10.1016/j.neuron.2011.11.031.
158. Negley, K.J. Motor Relearning After Hypoglossal-Facial Nerve Anastomosis / K.J. Negley, A. Rasool, P.J. Byrne // American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. – 2021. – Vol. 100. – № 6. – P. e85–e88.
159. Nellis, J.C. Association Among Facial Paralysis, Depression, and Quality of Life in Facial Plastic Surgery Patients / J.C. Nellis, M. Ishii, P.J. Byrne, K.D.O. Boahene, J.K. Dey, L.E. Ishii // JAMA Facial Plastic Surgery. – 2017. – Vol. 19. – № 3. – P. 190–196.

160. Niimi, Y. Surgical anatomy of the ovine sural nerve for facial nerve regeneration and reconstruction research / Y. Niimi, S. Fukuda, R.S. Gilbert, et al. // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 11705.
161. Nordin, M.N. The surgical management of frontal branch of the facial nerve injuries / M.N. Nordin, E. Pescarini, R.Y. Kannan // *Plastic and Aesthetic Research*. – 2023. – Vol. 10. – P. 65. – doi: 10.20517/2347-9264.2023.71.
162. Oh, T.S. Facial reanimation with masseter nerve-innervated free gracilis muscle transfer in established facial palsy patients / T.S. Oh, H.B. Kim, J.W. Choi, et al. // *Archives of Plastic Surgery*. – 2019. – Vol. 46. – № 2. – P. 122–128.
163. Oyer, S.L. Static lower facial reconstruction in facial paralysis / S.L. Oyer // *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2021. – Vol. 32. – P. 280–286.
164. Pang, C.J. Synergistic effects of ultrashort wave and bone marrow stromal cells on nerve regeneration with acellular nerve allografts / C.J. Pang, L. Tong, L.L. Ji, Z.Y. Wang, X. Zhang, H. Gao, H. Jia, L.X. Zhang, X.J. Tong // *Synapse*. – 2013. – Vol. 67. – № 10. – P. 637-647. – doi: 10.1002/syn.21669.
165. Park, H. Masseter nerve-based facial palsy reconstruction / H. Park, S.S. Jeong, T.S. Oh // *Archives of Craniofacial Surgery*. – 2020. – Vol. 21. – № 6. – P. 337–344.
166. Patent US 7,135,040 B2. Medical guide tubes : № 10/328,930 : заявл. 23.12.2002 : опубл. 14.11.2006 / S. Wang, S. Ramakrishna, B. Thumbarasy ; заявитель Agency for Science, Technology and Research, Singapore. – 10 с.
167. Rajesh Meena, R. GReanimation: A Review / R. Rajesh Meena, S. Doddamani Dattaraj, P. Sawarkar Hardik, S. Sardana Deepak Agrawal // *Journal of Peripheral Nerve Surgery*. – 2020. – Vol. 4. – P. 1–6. – DOI: 10.1055/s-0040-1716445.
168. Runxin, L. Chitosan conduit combined with hyaluronic acid prevent sciatic nerve scar in a rat model of peripheral nerve crush injury / L. Runxin, H. Liu, H. Huang,

- W. Bi, R. Yan, X. Tan, W. Wen, C. Wang, W. Song, Y. Zhang, F. Zhang, M. Hu // *Molecular Medicine Reports*. – 2018. – Vol. 17. – № 3. – P. 4360-4368. – DOI: 10.3892/mmr.2018.8388.
169. Saadi, R. Depression Rates After Facial Paralysis / R. Saadi, T. Shokri, E. Schaefer, et al. // *Annals of Plastic Surgery*. – 2019. – Vol. 83. – № 2. – P. 190–194.
170. Sakthivel, P. Masseteric-Facial Nerve Anastomosis: Surgical Techniques and Outcomes-A Pilot Indian study / P. Sakthivel, C.A. Singh, A. Thakar, G. Thirumeni, S. Raveendran, S.C. Sharma // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2020. – Vol. 72. – № 1. – P. 92–97.
171. Sakuma, H. Multivector functioning muscle transfer using superficial subslips of the serratus anterior muscle for longstanding facial paralysis / H. Sakuma, I. Tanaka, M. Yazawa, Y. Shimizu // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2019. – Vol. 72. – № 6. – P. 964–972.
172. Shokri, T. Modern Management of Facial Nerve Disorders / T. Shokri, B. Azizzadeh, Y. Ducic // *Seminars in Plastic Surgery*. – 2020. – Vol. 34. – № 4. – P. 277–285.
173. Sinno, H. Utility Outcome Scores for Unilateral Facial Paralysis / H. Sinno, S. Thibaudeau, A. Izadpanah, et al. // *Annals of Plastic Surgery*. – 2012. – Vol. 69. – № 4. – P. 435–438.
174. Sleilati, F.H. Treating facial nerve palsy by true termino-lateral hypoglossal-facial nerve anastomosis / F.H. Sleilati, M.W. Nasr, H.A. Stephan, et al. // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2010. – Vol. 63. – № 11. – P. 1807–1812.
175. Sune, C.H. The sternohyoid muscle flap for new dynamic facial reanimation technique: Anatomical study and clinical results / C.H. Sune, C.C. Lopez, P.M. Lopez, et al. // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2021. – Vol. 74. – № 11. – P. 3040–3047.

176. Sun, X.-D. Preparation of polypyrrole-embedded electrospun poly(lactic acid) nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering / X.-D. Sun, J. Peng, J.F. Zhou, Y.G. Wang, L. Cheng, Z. Wu // *Neural Regeneration Research*. – 2016. – Vol. 11. – № 10. – P. 1644–1652. – DOI: 10.4103/1673-5374.193245.
177. Swain, S.K. Facial Nerve Paralysis and its Social and Psychological Impact – A Review / S.K. Swain, S. Panda, S. Das // *International Journal of Current Research and Review*. – 2021. – Vol. 13. – Issue 10. – P. 36–41.
178. Tavares, H. Botulinum Toxin Type A Injection in the Treatment of Postparetic Facial Synkinesis: An Integrative Review / H. Tavares, M. Oliveira, R. Costa, et al. // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. – 2022. – Vol. 101. – № 3. – P. 282–291.
179. Tayebi Meybodi, A. Using the Post-Descendens Hypoglossal Nerve in Hypoglossal-Facial Anastomosis: An Anatomic and Histologic Feasibility Study / A. Tayebi Meybodi, L.B. Moreira, X. Zhao, E. Belykh et al. // *Operative Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 19. – № 4. – P. 436–443.
180. Telich-Tarriba, J.E. Changes in Electrical Activity of the Masseter Muscle and Masticatory Force after the Use of the Masseter Nerve as Donor in Facial Reanimation Surgery / J.E. Telich-Tarriba, A. Orihuela-Rodriguez, A.L. Rivera-Priego, et al. // *Indian Journal of Plastic Surgery*. – 2020. – Vol. 53. – № 1. – P. 59–63.
181. Terzis, J.K. Outcomes of mini-hypoglossal nerve transfer and direct muscle neurotization for restoration of lower lip function in facial palsy / J.K. Terzis, K. Tzafetta // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2009. – Vol. 124. – № 6. – P. 1891–1904.
182. Terzis, J.K. The "babysitter" procedure: minihypoglossal to facial nerve transfer and cross-facial nerve grafting / J.K. Terzis, K. Tzafetta // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2009. – Vol. 123. – № 3. – P. 865–876.

183. Tomita, K. Differential Reanimation of the Upper and Lower Face Using 2 Interpositional Nerve Grafts in Total Facial Nerve Reconstruction / K. Tomita, A. Nishibayashi, K. Yano et al. // *Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open.* – 2015. – Vol. 3. – № 10. – P. e544.
184. Tomita, K. Reanimation of reversible facial paralysis by the double innervation technique using an intraneural-dissected sural nerve graft / K. Tomita, K. Hosokawa, K. Yano // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* – 2010. – Vol. 63. – № 6. – P. e535–e539.
185. Tzafetta, K. Lower Lip Reanimation: Experience Using the Anterior Belly of Digastric Muscle in 2-stage Procedure / K. Tzafetta, J.C. Ruston, R. Pinto-Lopes, N.T. Mabvuure // *Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open.* – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. e3461.
186. Urban, M.J. Hypoglossal and Masseteric Nerve Transfer for Facial Reanimation: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.J. Urban, M. Eggerstedt, E. Varelas, et al. // *Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine.* – 2022. – Vol. 24. – № 1. – P. 10–17.
187. Vincent, A.G. Masseteric-to-Facial Nerve Transfer and Selective Neurectomy for Rehabilitation of the Synkinetic Smile / A.G. Vincent, S.E. Bevans, J.M. Robitschek, G.G. Wind, M.H. Hohman // *JAMA Facial Plastic Surgery.* – 2019. – Vol. 21. – № 6. – P. 504–510.
188. Vincent, A.G. Sterno-omohyoid Free Flap for Dual-Vector Dynamic Facial Reanimation / A.G. Vincent, S.E. Bevans, J.M. Robitschek, K.L. Groom, M.W. Herr, M.H. Hohman // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* – 2020. – Vol. 129. – № 2. – P. 195-200.
189. Volk, G.F. Modern concepts in facial nerve reconstruction / G.F. Volk, M. Pantel, O. Guntinas-Lichius // *Head & Face Medicine.* – 2010. – Vol. 6. – P. 25. – DOI: 10.1186/1746-160X-6-25.

190. Walker, N.R. Facial Nerve Palsy / N.R. Walker, R.K. Mistry, T. Mazzoni // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – PMID: 31747222.
191. Wang, C.Y. Masseter nerve-innervated free gracilis muscle transfer for smile reanimation in adults / C.Y. Wang, J.F. Chen, J. Li // Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. – 2021. – Vol. 56. – № 5. – P. 465–470.
192. Wang, J. Bone marrow mesenchymal stem cells promote cell proliferation and neurotrophic function of Schwann cells in vitro and in vivo / J. Wang, F. Ding, Y. Gu, J. Liu, X. Gu // Brain Research. – 2009. – Vol. 1262. – P. 7-15. – DOI: 10.1016/j.brainres.2009.01.056.
193. Wang, W.J. Facial reanimation with interposition nerve graft or masseter nerve transfer: a comparative retrospective study / W.J. Wang, W.D. Zhu, M. Tresp, et al. // Neural Regeneration Research. – 2022. – Vol. 17. – № 5. – P. 1125–1130.
194. Wang, Y. Biological conduits combining bone marrow mesenchymal stem cells and extracellular matrix to treat long-segment sciatic nerve defects / Y. Wang, Z.W. Li, M. Luo, Y.J. Li, K.Q. Zhang // Neural Regeneration Research. – 2015. – Vol. 10. – № 6. – P. 965–971. – DOI: 10.4103/1673-5374.158362.
195. Werner, C. A comprehensive review of the great auricular nerve graft / C. Werner, A.V. D'Antoni, J. Iwanaga // Neurosurgical Review. – 2021. – Vol. 44. – № 4. – P. 1987–1995.
196. Xu, Y. A Silk Fibroin/Collagen Nerve Scaffold Seeded with a Co-Culture of Schwann Cells and Adipose-Derived Stem Cells for Sciatic Nerve Regeneration / Y. Xu, Z. Zhang, X. Chen, R. Li, L. Dong, S. Feng // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. e0147184. – DOI: 10.1371/journal.pone.0147184.

197. Yang, X.N. Peripheral nerve repair with epimysium conduit / X.N. Yang, Y.Q. Jin, H. Bi, W. Wei, J. Cheng, Z.Y. Liu, Z. Shen, Z.L. Qi, Y. Cao // *Biomaterials*. – 2013. – Vol. 34. – № 22. – P. 5606-5616. – DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.04.018.
198. Yoleri, L. Cross-facial nerve grafting as an adjunct to hypoglossal-facial nerve crossover in reanimation of early facial paralysis: clinical and electrophysiological evaluation / L. Yoleri, E. Songür, H. Mavioglu, et al. // *Annals of Plastic Surgery*. – 2001. – Vol. 46. – № 3. – P. 301–307.
199. Yoshioka, N. Masseteric nerve transfer for short-term facial paralysis following skull base surgery / N. Yoshioka, S. Tominaga // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2015. – Vol. 68. – № 6. – P. 764–770.
200. Zamzam, S.M. Otolaryngologists and iatrogenic facial nerve injury: a meta-analysis / S.M. Zamzam, M.S. Hassouna, M.K. Elsayy, et al. // *The Egyptian Journal of Otolaryngology*. – 2023. – Vol. 39. – P. 71. – DOI: 10.1186/s43163-023-00440-0.
201. Zhang, B.G.X. Recent advances in nerve tissue engineering / B.G.X. Zhang, A.F. Quigley, D.E. Myers, G.G. Wallace, R.M.I. Kapsa, P.F.M. Choong // *The International Journal of Artificial Organs*. – 2014. – Vol. 37. – № 4. – P. 277-291. – DOI: 10.5301/ijao.5000317.
202. Zhao, Z. Improvement in nerve regeneration through a decellularized nerve graft by supplementation with bone marrow stromal cells in fibrin / Z. Zhao, Y. Wang, J. Peng, Z. Ren, L. Zhang, Q. Guo, W. Xu, S. Lu // *Cell Transplantation*. – 2014. – Vol. 23. – № 1. – P. 97-110. – DOI: 10.3727/096368912X658845.
203. Ziai, K. Corneal Neurotization in the Setting of Facial Paralysis: A Comprehensive Review of Surgical Techniques / K. Ziai, S. Thomas, C. Weller, et al. // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2021. – Vol. 32. – № 6. – P. 2210–2214.