

П.К. Мирошникова¹, А.В. Люндуп¹, Н.П. Бацаленко¹, М.Е. Крашенинников¹,
Ю. Занг², Н.Б. Фельдман¹, В.В. Береговых¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Институт регенеративной медицины, Университет Уэйк Форест, Северная Каролина, США

Перспективные нервные кондуиты для стимуляции регенерации поврежденных периферических нервов

Повреждение нерва — тяжелая травма, обусловленная полным или частичным нарушением целостности нервного ствола и соответствующим разобщением центральной нервной системы и денервированной ткани. «Золотым стандартом» в лечении протяженных повреждений периферических нервов является использование аутографтов нервных волокон, однако при их применении появляются патологические нарушения в донорской зоне, и результаты хирургического лечения далеко не всегда удовлетворительны. В настоящее время альтернативой традиционному методу считается использование нервных кондуитов для направленной регенерации аксонов. В данной работе были проанализированы результаты применения нервных кондуитов из различных материалов и с различными биологически активными компонентами в доклинических и клинических исследованиях, а также в клинической практике. Сравнивали эффективность регенерации, на основе анализа подбирали кондуит, наиболее подходящий для успешной регенерации нерва, в том числе для создания иннервированных тканеинженерных конструкций. В данном обзоре обобщены исследования по нервным кондуитам из различных материалов с разнообразными заданными свойствами при помощи определенных факторов, используемых для лечения поврежденных периферической нервной системы; показаны достоинства и недостатки их применения, что позволяет разработать и создать кондуит, отвечающий всем требованиям современной регенеративной медицины.

Ключевые слова: регенерация периферических нервов, нервный проводник, нервный кондуит, повреждения периферических нервов, нейроинженерная конструкция.

(Для цитирования: Мирошникова П.К., Люндуп А.В., Бацаленко Н.П., Крашенинников М.Е., Занг Ю., Фельдман Н.Б., Береговых В.В. Перспективные нервные кондуиты для стимуляции регенерации поврежденных периферических нервов. *Вестник РАМН*. 2018;73(6):388–400. doi: 10.15690/vramn1063)

Введение

Основными причинами повреждения периферических нервов являются автомобильные аварии, удаления опухолей и другие травмы, при этом частота сочетанных дефектов нервов при травмах любого генеза составляет 4,5% [1]. В США ежегодно регистрируется более 200 000 операций по восстановлению поврежденных нервов [2].

Последствиями подобных повреждений являются хронические функциональные нарушения денервированных тканей, а также развитие нейропатического болевого синдрома, что часто приводит к инвалидизации и потере трудоспособности. Особым видом повреждений периферических нервов является повреждение возвратного гортанного нерва, приводящего к нейропатическому парезу гортани и нарушению голосообразования (фонации)

P.K. Miroshnikova¹, A.V. Lyundup¹, N.P. Batsalenko¹, M.E. Krashennnikov¹,
Y. Zhang², N.B. Feldman¹, V.V. Beregovykh¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Institute for Regenerative Medicine, Wake Forest University, North Carolina, USA

Perspective Nerve Conduits for Stimulation of Regeneration of Damaged Peripheral Nerves

Nerve damage is a common severe trauma caused by a complete or partial disruption of the integrity of the nerve trunk and appropriate dissociation of the CNS and denervated tissue. «Golden standard» in the treatment of extensive injuries of peripheral nerves is the use of autografts of nerve fibers, but when they are used, pathological disturbances appear in the donor zone and the results of surgical treatment are not always satisfactory. Currently, an alternative to the traditional method is the use of nerve conduits (conductors) for directed regeneration of axons. In this work, the results of the application of nerve conductors from various materials and with various biologically active components in preclinical and clinical studies, as well as conduits used in clinical practice, were analyzed. The efficiency of regeneration was compared, on the basis of the analysis the conductor most suitable for successful nerve regeneration was selected, including approaches for creating innervated tissue engineered constructs. In this work, we have collected research on nerve conductors from various materials with various prescribed properties using certain factors used to treat damage to the peripheral nervous system, showing all the advantages and disadvantages of their use, which makes it possible to develop and create a conduit that meets all the requirements of modern regenerative medicine.

Key words: peripheral nerve regeneration, nerve conduit, peripheral nerve damage, neuro-engineered construct.

(For citation: Miroshnikova PK, Lyundup AV, Batsalenko NP, Krashennnikov ME, Zhang Y, Feldman NB, Beregovykh VV. Perspective Nerve Conduits for Stimulation of Regeneration of Damaged Peripheral Nerves. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(6):388–400. doi: 10.15690/vramn1063)

и дыхательной функции, значительно снижающего качество жизни больных. Подобные повреждения возникают при операциях на щитовидной железе с частотой 0–13% и являются главной причиной дисфонии.

Травматическое повреждение периферических нервов, несмотря на известную способность аксонов регенерировать и реиннервировать ткани, приводит к стойкому снижению функции, при этом полное восстановление происходит только в 10% случаев [3]. В основном это связано с медленным и неполноценным регенераторным потенциалом поврежденного аксона [4], а также с необходимостью направленного роста аксона от проксимального конца волокна к дистальному. Хирургические вмешательства выполняются во все сроки после травмы, при этом нейрографию, т.е. прямое сшивание концов нерва без использования нервных кондуитов, можно выполнять только в случаях протяженности дефекта менее 5 мм [5]. «Золотым стандартом» в лечении протяженных повреждений периферических нервов является применение аутографтов нервных волокон, однако необходимо отметить, что при этом появляются патологические нарушения в донорской зоне, и результаты хирургического лечения далеко не всегда удовлетворительны [6]. В настоящее время альтернативой традиционному методу считается использование нервных кондуитов (nerve guidance conduit) для направленной регенерации аксонов [7, 8].

Нервный кондуит (нервный проводник, искусственный нервный графт) — это искусственное изделие, имплантируемое в организм, предназначенное для направленного роста аксона и способствующее регенерации поврежденного нерва. Различные варианты кондуитов были предложены еще в XIX веке, но их использование до второй половины XX века было спорным, т.к. параллельно развивались хирургические методики мобилизации и натяжения нервных волокон, от которых отказались позднее, когда стало понятно, что натяжение нервов значительно снижает их регенерацию. С середины 1980-х годов нервные кондуиты начинают регистрировать как медицинские изделия, и они становятся доступными в клинической практике [9]. В настоящее время в США объем рынка восстановления периферических нервов составляет более 1,6 млрд долларов [10].

Идеальный нервный кондуит должен обеспечивать полное функциональное и структурное восстановление денервированной ткани, быть биосовместимым, обладать достаточной прочностью, эластичностью и создавать оптимальные условия для ускоренного и направленного роста аксонов, защищать растущий аксон от контакта с клетками иммунной системы. Огромную актуальность создания периферической иннервации вызывает развитие такого направления регенеративной медицины, как тканевая инженерия, когда *in vitro* создаются искусственные конструкции, имитирующие нативные ткани и обычно состоящие из биodeградируемой матрицы с иммобилизованными клетками [11], но без иннервации. При этом периферические аксоны функционально полноценной ткани контролируют специфические взаимодействия клеток между собой и внеклеточным матриксом [12]. В последние годы были предложены подходы к иннервации тканеинженерных конструкций, связанные с использованием нейрональных прогениторов кишки для искусственных гладкомышечных сфинктеров [13] и нейронов ганглия заднего корешка для биоэквивалентов кожи.

Анатомия периферических нервов

Нейроны соединены в сложные коммуникационные сети для передачи информации от периферических рецепторов сенсорных нейронов в центральной нервной системе (головного и спинного мозга), а также с целью передачи команд из центральной нервной системы на эффекторные органы, такие как скелетные мышцы, иннервируемые мотонейронами. Периферический нерв состоит из аксона нейрона, шванновских клеток (ШК), фибробластов, а также элементов кровоснабжения нерва. В периферических нервах аксоны сгруппированы в фасцикулы, окруженные соединительной тканью (эндоневрий). Нейрон и его клетка-мишень постоянно информированы о статусе связи между ними за счет anterogradного и retrogradного транспорта сигнальных молекул внутри аксона и трансмембранного транспорта медиаторов в синапсе. ШК с миелиновой оболочкой аксонов поддерживают и направляют аксоны во время регенерации нерва после его травмы, при этом прогноз восстановления периферических нервов лучше там, где повреждение ШК минимально [14].

Ответ на повреждение

Ранняя стадия повреждения периферических нервов характеризуется разрушением участка аксона, отделенного от основной части нейрона (валлерова дегенерация). Этот процесс начинается с гранулярной дезинтеграции цитоскелета аксона. В течение 48 ч ШК разрушают миелиновую оболочку и фагоцитируют дебрис дистальной части аксона. Затем мигрируют макрофаги и секретируют цитокины, стимулирующие пролиферацию ШК и фибробластов. ШК делятся и образуют протяженные цепочки клеток — ленты Бюнгнера, которые являются направляющими для роста аксона. В конусе роста аксона происходит секреция протеиназ, расщепляющих сформированный цепочками ШК матрикс, что позволяет аксону продвигаться к целевому органу [15]. При этом ШК определенного проростового фенотипа секретируют нейротрофины NGF и GDNF, стимулирующие и ускоряющие рост аксона. Данную межклеточную коммуникацию обеспечивают внеклеточные везикулы [16]: так, например, экзосомы из ШК увеличивают регенерацию аксона на 50%, при этом аксоны селективно инкорпорируют экзосомы из ШК [17]. Также ШК передают в регенерирующие аксоны рибосомы и мРНК [18].

Нейротрофические факторы

Существует три основных семейства нейротрофических факторов — классические нейротрофины, нейротрофины глиальных клеток и семейство инсулиноподобных факторов роста. Классические нейротрофины включают фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и нейротрофины 3–7 (NT3, 4, 5, 6, 7) [19]. Фактор роста нервов NGF продуцируется клетками Меркеля–Ранвье, меланоцитами, гладкомышечными клетками, клетками кровеносных сосудов и др. NGF (nerve growth factor) взаимодействует с высокоаффинным рецептором p140 нейротрофной тирозинкиназы (TrkA), который экспрессируется симпатическими нейронами и нейронами малого диаметра заднего корешка. При повреждении нерва ШК и фибробласты синтезируют и экспрессируют NGF. NGF усиливает прорастание аксонов и рост нейронов как *in vitro*, так и *in vivo*, участвует в реализации термо-, механо- и болевой чувствительности. BDNF стимулирует

рост мононейронов и обеспечивает их выживаемость при аксонотомии. NT3 в основном экспрессируется мышечными волокнами, клетками Меркеля–Ранвье, нервно-сухожильным веретеном (сухожильный орган Гольджи) и специфически связывается с рецептором нейротрофной тирозинкиназы С (TrkC). NT3 стимулируют регенерацию аксонов и образование миелиновой оболочки [20].

Глиальные клетки синтезируют такие факторы, как глиальный нейротрофический фактор (GDNF; способствует образованию нервно-мышечных связей, индуцирует ремоделирование иннервации мышц, связывается с собственным рецептором и с рецептором нейротрофной тирозинкиназы c-Ret) [21] и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF; стимулирует симпатические и моторные нейроны). Инсулиноподобные факторы роста I и II близки к инсулину по структуре и функции, связываются с рецептором IGFI, который экспрессируется во всей нервной системе, стимулируя пролиферацию всех типов клеток.

Также цитокины семейства интерлейкина 6 (IL6) могут стимулировать рост нейронов (табл. 1) [22].

Скорость прорастания периферических нервов

Средняя скорость восстановления пересеченных периферических нервов у человека составляет 2,5 см в месяц, этот процесс в основном связан со скоростью роста аксона. Так, например, моторное и сенсорное восстановление поврежденного лучевого нерва на уровне предплечья происходит через 9–12 мес, а на уровне плечевого сплетения — через 2–3 года [23]. В случае протяженных дефектов критический размер диастаза, который самостоятельно не восстанавливается, составляет 3 см [24]. Диастаз между концами периферических нервов величиной более 2,5–3,0 см является показанием к нейроаутопластике, так как нервы при таких разрывах не способны регенерировать без стороннего вмешательства. В этом случае для лечения повреждений периферических нервов используют аутологичные нервные трансплантаты (аутографты) или искусственные кондуиты-проводники. Скорость восстановления при использовании аутографтов или искусственных кондуитов составляет 2,2 см в месяц, полное восстановление, соответственно, происходит в течение 2–3 лет. Но такая скорость прорастания характерна именно при критическом размере диастаза [25].

Динамика регенерации нерва при использовании нервных кондуитов

Использование нервных кондуитов в виде трубки для соединения концов поврежденных периферических нервов приводит к развитию последовательных фаз восста-

новления: 1-е сут — жидкостная фаза, когда происходит заполнение полости трубки аксоплазматической жидкостью с нейротрофическими факторами; 2–6-е сут — матриксная фаза, в которой отмечается формирование матрикса с преимущественным содержанием фибрина; 7–14-е сут — клеточная фаза, характеризующаяся миграцией ШК, а также клеток периневрия и эндотелия; 15–21-е сут — аксональная фаза, во время которой происходит удлинение аксонов.

При использовании нервных кондуитов, в частности Avance Nerve Graft (США), показатели скорости роста становятся выше. Так, для нормального восстановления поврежденного нерва с размером дефекта 30 мм требуется 17 мес [26].

В настоящее время возрастает исследовательский интерес к разработке новых подходов для восстановления поврежденных периферических нервов, в том числе с помощью клеточных технологий. Новые подходы также могут быть применены для усовершенствования современных тканеинженерных конструкций путем их иннервации, что будет способствовать большему соответствию нативным тканям и позволит улучшить клинические результаты. В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», нервные кондуиты с клеточным компонентом относятся к биомедицинским клеточным продуктам.

Клинические и доклинические исследования

В табл. 2 представлен обзор по коммерческим продуктам, применяемым в лечении повреждений периферических нервов. Производители используют различные материалы: поливиниловый спирт, полигликоевую кислоту, подслизистую тонкого кишечника свиньи, коллаген. Некоторые из представленных на рынке коммерческих продуктов широко уже используются в клинической практике. В табл. 3 приводятся завершённые исследования с некоторыми из представленных коммерческих продуктов.

Клиническая практика

D. Schmauss и соавт. (2014) [27] опубликовали результаты о достаточно успешно проведенных операциях у 45 пациентов с различными по длине повреждениями пальцевых нервов. Использовался коммерческий продукт NeuroGen. Исследовали 20 реконструированных нервов у 16 пациентов со средним наблюдением 58,1 (диапазон 29,3–93,3) мес. Обнаружено улучшение чувствительности

Таблица 1. Эффекты нейротрофических факторов

Нейротрофические факторы	Эффекты
BDNF, NT-3, NT-4/5, GDNF	Восстановление моторного нейрона
BDNF, NT-3, NT-4/5, GDNF	Рост моторного нейрона
NGF, NT-4/5, GDNF	Восстановление сенсорного нейрона
NGF, BDNF, NT-3	Рост сенсорного нейрона
NGF, NT-3	Регенерация спинного мозга
NGF, NT-3, NT-4/5, GDNF	Регенерация периферических нервов
NGF, NT-3, GDNF	Рост сенсорного нерва в переходной зоне PNS-CNS

Примечание. BDNF — нейротропный фактор мозга, NT-3 — нейротрофин-3, NT-4/5 — нейротрофин-4/5, GDNF — глиальный нейротрофический фактор, NGF — фактор роста нервов.

Таблица 2. Зарегистрированные медицинские изделия

Дата регистрации FDA	Название продукта	Материал	Деградация	Диаметр, мм	Длина	Компания
1999	Neurotube ¹	Полигликолевая кислота	3 мес	2,3–8	2–4 см	Synovis Micro Companies Alliance Inc., США
2001	NeuraGen	Коллаген 1-го типа	36–48 мес	1,5–7	2–3 см	Integra Life Sciences Corp., США
2004	NeuraWrap	Коллаген 1-го типа	36–48 мес	3–10	2–4 см	
2001	Neuroflex	Коллаген 1-го типа	4–8 мес	2–6	2,5 см	Collagen Matrix Inc., США
2001	NeuroMatrix	Коллаген 1-го типа	4–8 мес	2–6	2,5 см	
2006	NeuroMend	Коллаген 1-го типа	4–8 мес	4–12	2,5–5 см	
2003	AxoGuard Nerve Connector	Свиная подслизистая тонкого кишечника	3 мес	1,5–7	10 см	Cook Biotech Products Inc., США
2003	AxoGuard Nerve Protector	Свиная подслизистая тонкого кишечника	3 мес	2–10	2–4 см	
2000–2001	Salubridge	Поливиниловый спирт	Нерезорбируемый	2–10	6,35 см	Salumedica™ L.C.C., США
2010	SaluTunnel Nerve Protector	Поливиниловый спирт	Нерезорбируемый	2–10	6,35 см	
2015 (разрешение к применению)	Avance Nerve Graft	Децеллюляризованный аллогraft нерва	Нет данных о сроках резорбции	1–5	15–70 мм	AxoGen Inc., США

391

Таблица 3. Клинические исследования

Число пациентов, n	Размер дефекта	Исследуемый кондуит	Результаты	Ссылка
45	Повреждения различной длины (до 26 мм), пальцевой нерв	Коллагеновые кондуиты (NeuroGen)	Среднее время восстановления нервов — 58 мес. При дефектах <10 мм наиболее высокая чувствительность наблюдалась через 12 мес. Процесс регенерации не прекращается после 12 мес	[27]
98	Повреждения нервов различной длины в руках	Аутографт (56 нервных повреждений) РНА-кондуит (46 нервных повреждений)	Результаты не показали существенной разницы между двумя группами. В контрольной группе отличные результаты были получены в 43% случаев, хорошие — в 43%, плохие — в 14%. В нервах с имплантированными кондуитами отличные результаты были получены в 44% случаев, хорошие — в 30%, плохие — в 26%. Нервы с дефектами 4 мм или менее имели лучшую чувствительность	[28]
43	Повреждения нервов различной длины в руках	1. Коллагеновый кондуит 2. Аутографт	Использование коллагенового кондуита способствовало восстановлению сенсорных и моторных функций, которые были эквивалентны результатам восстановления поврежденных нервов с помощью аутографтов (срок наблюдения 24 мес)	[29]
42	Повреждения пальцевого нерва от 4 до 25 мм	1. Аутогенная вена 2. РНА-кондуит	Восстановление с помощью аутогенной вены эквивалентно РНА-кондуиту. Меньшее количество послеоперационных осложнений	[30]

Таблица 3. Клинические исследования (Окончание)

Число пациентов, n	Размер дефекта	Исследуемый кондуит	Результаты	Ссылка
4	Локтевой нерв у 2 пациентов, срединный — у 1 пациента, лучевой — у 1 пациента	Кондуит NeuraGen Integra	Все пациенты с дефектами нервов, прооперированные с применением кондуита, находились под динамическим наблюдением в течение 1–1,5 лет. Электрофизиологическая и количественная клиническая функциональная оценка показала аналогичные результаты лечения пациентов данной группы в сравнении результатами классической аутонервной пластики	[31]
26	Повреждения языковых нервов и нижнего альвеолярного нерва	Трансплантат Avance Nerve в качестве внеклеточного матричного каркаса	100%-ное улучшение чувствительности при лечении в течение 90 дней после травмы по сравнению с 77% при лечении после 90 дней	[26]

в 13 случаях. Три случая имели одинаковые значения, тогда как четыре случая показали ухудшение чувствительности. Улучшение чувствительности было связано со значительно более короткой длиной нервного дефекта: результаты были значительно лучше, если диастаз составлял <10 мм. Результаты свидетельствуют, что долговременное восстановление чувствительности с помощью нервного кондуита зависит от длины дефекта с лучшими результатами при <10 мм. Регенерация нерва после тубулизации, по-видимому, не прекращается через 12 мес. Среднее время полного восстановления — 58 мес.

R. Weber и соавт. (2000) [28] проводили операции у 98 пациентов с повреждениями периферических нервов рук. Часть пациентов получила аутографт, часть — PGA-кондуит (полигликолевая кислота). Существенных различий между эффективностью регенерации с различными кондуитами не выявлено.

M. Voeckstyns и соавт. (2013) [29] проводили операции у 44 пациентов с повреждениями периферических нервов в руках (срединный, лучевой, локтевой), использовали коллагеновые кондуиты и аутографты. Использование коллагеновых кондуитов способствовало восстановлению сенсорных и моторных функций.

B. Rinker и J. Liao (2011) [30] проводили операции у 42 пациентов с повреждениями пальцевого нерва, использовали аутогенную вену и PGA-кондуиты: восстановление с помощью аутогенной венозной трубки эквивалентно восстановлению с помощью PGA-кондуита. Из 42 пациентов 37 прошли сенсорную оценку в 6-месячный контроль. Средний возраст в этой группе составил 35 лет. Дефекты нервов варьировали от 4 до 25 мм (в среднем 10 мм). Исследовательские группы не различались существенно по возрасту, времени операции, размерам дефектов, истории болезни. В настоящее время PGA-кондуиты и венозные аутотрансплантаты обеспечивают одинаково эффективные средства для восстановления дефекта периферического нерва.

I. Ханнанова и соавт. (2017) [31] использовали NeuraGen Integra для лечения четырех пациентов с дефектами периферических нервов. Размер дефекта — 2–3 см. Динамическое наблюдение происходило в течение 1,5 лет. Электрофизиологическая и количественная клиническая функциональная оценки показали высокую эффективность регенерации нервов. Слетки не применялись.

J. Zuniga (2017) [26] использовал Avance Nerve Graft в качестве внеклеточного матричного каркаса у 26 пациентов разного пола и возраста с повреждениями языковых нервов и нижнего альвеолярного нерва. Сенсорный анализ проводился до операции и через 3, 6 и 12 мес после

хирургического вмешательства. В общей сложности 21 испытуемый с 23 травмами нервов имел достаточные послеоперационные контрольные данные. Улучшение сенсорной функции было зарегистрировано в 87% реконструированных нервов. Субъекты были сгруппированы по размеру дефекта на 2 категории — от 8 до 20 мм и от 30 до 70 мм. Показано нейросенсорное улучшение для 14 травм с дефектом от 8 до 20 мм в 86% случаев по сравнению с 89% при дефектах от 30 до 70 мм. Нейрочувствительное улучшение произошло по всем длинам дефектов, включая длинные (70 мм), при этом в 6 (5 нормальных, 1 умеренный) из 7 нервов показано улучшение нарушенных нейросенсорных функций. Гендерный фактор не оказал влияния на восстановление нейросенсоров. У женщин сенсорное улучшение произошло в 10 из 12 нервов, реконструированных обработанным аллотрансплантатом нерва, а у мужчин — в 10 из 11. При оценке результатов по возрастным группам улучшение чувствительности наблюдалось в 3 случаях из 4 в педиатрической когорте (возраст от 9 до 18 лет), в 10 из 11 во взрослой когорте (от 19 до 49 лет) и в 5 из 6 в старшей возрастной когорте (от 50 до 67 лет). В целом настоящие результаты показали, что обработанные аллотрансплантаты нерва могут быть успешно использованы для восстановления дефектов длиной до 70 мм. Эти результаты согласуются с результатами исследований других типов периферических нервов, реконструированных с использованием обработанных аллотрансплантатов нерва.

Доклиническая практика

Чтобы попытаться понять, какие нервные кондуиты наиболее эффективны, был проведен анализ литературы, относящейся к моделям животных (доклиническим моделям), используемым при оценке имплантатов нерва *in vivo*.

В доклинической практике для создания моделей повреждения периферических нервов используют крыс, мышей, кроликов, собак, кошек, обезьян, овец, свиней с разными размерами дефектов на различных периферических нервах.

Крысы более устойчивы к наркозу, более дешевые, более простые в манипуляциях. У крыс самой популярной моделью является повреждение седалищного нерва, на котором возможен протяженный дефект, более адекватный для клинических случаев. При этом у крыс также повреждают медианный нерв из плечевого сплетения, так как повреждение седалищного нерва приводит к параличу задней конечности, частичному ухудшению функции верхней конечности крысы. После поврежде-

ния медианного нерва сохраняются чувствительность и двигательная функция в предплечье. Таким образом, крысы распознают переднюю лапу как свою «собственную». Также функциональный анализ седалищного нерва после операции представляет собой сложный и дорогой процесс. Функциональный тест, используемый для анализа медианного нерва, легко выполняется с помощью электронного баланса.

В табл. 4 представлены данные по доклиническим исследованиям кондуитов как альтернативного использования аутографтов.

Можно выделить несколько концептуальных подходов в развитии кондуитов.

Сосудистый кондуит

Со второй половины XX века и до настоящего времени в клинической практике используются венозные и арте-

риальные сосуды для вставки в место повреждения [51]. Основными недостатками данного подхода являются дополнительное повреждение в донорской зоне, перегибы и отсутствие каркасной функции, ограничение по длине диастаза нерва (для венозных кондуитов длина дефекта не должна превышать 3 см) [52].

W. Meng и соавт. (2017) [53] оценивали эффективность аутологичного венозного кондуита, поддерживаемого сосудистым стентом, при регенерации повреждения 10 мм малоберцового нерва у кроликов. Регенерацию нервов и функциональное восстановление оценивали с помощью электрофизиологических исследований, сравнения соотношения мышечной массы между левой и правой икроножной мышцей задней конечности, морфологических наблюдений, электронной микроскопии через 12 нед после операции. Группа В (венозный кондуит) имела самый низкий результат для рефлекса торможения, тогда как

Таблица 4. Доклинические исследования

№ п/п	Вид животного	Модель повреждения	Кондуит	Результаты	Ссылки
1	Кролики New Zeland White	Повреждение малоберцового нерва, 2–4 мм	Кондуит PHB + GGF в альгинате. Кондуит PHB + альгинат. Кондуит PHB	Добавление GGF усиливает регенерацию. Анализ проводили на 21, 42 и 63-й дни после операции	[32]
2	Кролики New Zeland White	Повреждение лицевого нерва, 5 мм	Коллагеновые кондуиты + НСК	НСК усиливают регенерацию лицевого нерва. Срок наблюдения 12 нед	[33]
3	Крысы SD	Повреждение седалищного нерва, 10 мм	PLGA-кондуиты + NGF, PLGA-кондуиты + физиологический раствор	Кондуит PLGA способствует регенерации нервов. Между действием NGF и физиологического раствора не было выявлено существенных различий. Срок наблюдения 16 нед	[34]
4	Крысы SD	Повреждение седалищного нерва, 10 мм	Кондуит P (LLA-CL) с NGF. Кондуит P (LLA-CL). Аутографт	Кондуит P (LLA-CL) благоприятно влияет на регенерацию нерва, добавление NGF усиливает этот эффект, практически сопоставим с «золотым стандартом». Заживление происходило в течение 12 нед	[35]
5	Крысы Lewis	Повреждение седалищного нерва, 15 мм	Кондуит ПВХ. Аутографт	Нет существенной разницы между регенерацией с биогенным кондуитом и аутографтом. Срок наблюдения 4 нед	[36]
6	Крысы SD	Повреждение седалищного нерва, 10 мм	PHB-кондуит с ADSC	ADSC, имплантированные в PHB-кондуит, значительно усиливают эффективность регенерации	[37]
7	Крысы Wistar albino	Повреждение большеберцового нерва, 10 мм	Аутографт. Коллагеновый кондуит	Эффективность регенерации нерва при помощи коллагенового кондуита приближается к эффективности аутографта (максимальный срок наблюдения 90 сут)	[38]
8	Крысы SD	Повреждение седалищного нерва, 15 мм	PLGA-кондуиты Neurolac	Как двигательные, так и сенсорные функции восстановились во всех экспериментальных группах. Срок наблюдения 20 нед	[39]
9	Крысы SD	Повреждение седалищного нерва, 10 мм	PLGA-кондуиты с EMSCs. Аутографт. PLGA-кондуиты	В группах с аутографтом и группах кондуитов с клетками были наилучшие показатели эффективности регенерации, так как EMSCs дифференцируются в шванновские клетки, которые способствуют продвижению регенерации аксонов. Наблюдения в течение 4 мес	[40]
10	Крысы Wistar	Повреждение седалищного нерва, 10 мм	Кондуит + МСК. Кондуит + шванновские клетки. Аутографт	Кондуиты со шванновскими клетками эффективнее, чем с МСК (3 нед)	[41]

Таблица 4. Доклинические исследования (Окончание)

№ п/п	Вид животного	Модель повреждения	Конduit	Результаты	Ссылки
11	Крысы Sprague Dawley	Повреждение седалищного нерва, 15 мм	Силиконовый conduit + ионы C ⁻ + FGF. Силиконовый conduit + ионы C ⁻ . Силиконовый conduit + FGF	Силиконовый conduit, внутренняя поверхность которого имплантирована ионами C ⁻ , обработанный также FGF, показал самую высокую эффективность восстановления нерва по сравнению с другими группами. Анализы проводили на 12-й и 24-й нед после операции	[42]
12	Крысы Lewis	Повреждение седалищного нерва, 10 мм	Конduit PHEMA-MMA. Конduit PHEMA-MMA + FGF. Конduit PHEMA-MMA + NT-3. Конduit PHEMA-MMA + BDNF. Коллагеновый conduit. Аутографт	Добавление факторов роста улучшает регенерацию. Кондуиты с FGF продемонстрировали регенерацию, сравнимую с эффективностью аутографтов (8 нед)	[43]
13	Крысы SD	Повреждение седалищного нерва, 13 мм	Силиконовые кондуиты + NGF	Кондуиты с NGF более эффективны, чем пустые кондуиты. Высвобождение факторов роста усиливает регенерацию периферического нерва (6 нед)	[44]
14	Крысы SD	Повреждение седалищного нерва, 10 мм	Кондуиты PHB + LIF	LIF улучшил регенерацию при операции после 2 мес, и через 4 мес результаты восстановления статистически сопоставимы с нервным трансплантатом	[45]
15	Крысы	Повреждение седалищного нерва, 20 мм	PPE с градиентом фактора роста нервов NGF	Долгосрочный стимулирующий эффект NGF на морфологическую регенерацию периферических нервов. Срок наблюдения 3 мес	[46]
16	Крысы SD	Повреждение седалищного нерва, 13 мм	PCL + градиент NGF	Группа кондуитов с градиентом NGF показала значительно более высокую скорость регенерации нерва, чем другие группы. Наблюдение проводили на 12-й и 24-й нед	[47]
17	Крысы Wistar	Повреждение седалищного нерва, 10 мм	Силиконовый conduit, заполненный СВФ	Высокая эффективность регенерации нервов у животных с conduitом + СВФ и более быстрое восстановление регенерированных аксонов. Наблюдение проводили в течение 8-й и 12-й нед после операции	[48]
18	Собаки Бигли	Повреждение малоберцового нерва, 30 мм	Нервный conduit из коллагена	Результаты этого исследования показали детальный процесс морфологического, электрофизиологического и функционального восстановления регенерированного нерва. Восстановление в течение 52 нед	[49]
19	Крысы SD	Повреждение седалищного нерва, 10 мм	Конduit PGA. Аутографт. Коллагеновый conduit	Результаты восстановления поврежденных нервов при помощи коллагеновых кондуитов и аутографтов оказались сопоставимыми, и показатель эффективности регенерации был значительно лучше, чем показатель эффективности регенерации поврежденных нервов, который восстанавливали с помощью PGA-кондуитов	[50]

Примечание. PHB — полигидроксibuтират, GGF — глиальный фактор роста, HCK — нервные стволовые клетки, PLGA — поли(молочно-со-гликолевая кислота), NGF — фактор роста нервов, P (LLA-CL) — полимолочная кислота капролактон, ПВХ — поливинилхлорид, ADSC — быстродействующие стволовые клетки, EMSCs — эктомезенхимальные стволовые клетки, MCK — мезенхимальные стромальные клетки, FGF — фактор роста фибробластов, PHEMA-MMA — поли(2-гидроксиэтилметакрилат-со-метилметакрилат), NT-3 — нейротрофин-3, BDNF — нейротропный фактор мозга, LIF — фактор ингибирования лейкемии, PPE — полифенилэфир, PCL — поликапролактон, СВФ — стромально-васкулярная фракция, PGA — полигликолевая кислота.

у группы А (аутологичный трансплантат) был самый высокий результат рефлекса торможения.

Тубуляризованные кондуиты из природных и синтетических материалов / кондуиты с дополнительными направляющими внутри

Т. Waitayawinyu и соавт. (2007) [50] применили модель повреждения седалищного нерва крысы 10 мм: 15 крыс с кондуитом из PGA, 15 крыс с сегментом аутогенного нервного трансплантата, 15 крыс с кондуитами из коллагена. Через 15 нед регенерацию нервов оценивали путем измерения изометрической силы сокращения мышц, подсчета аксонов, веса мышечной массы и гистологии. Коллагеновые кондуиты и ауто-трансплантаты дали сопоставимые результаты, которые были значительно лучше, чем регенерация с PGA-кондуитами.

Целью исследования А. Luis и соавт. (2007) [39] была проверка *in vivo* двух различных нервных кондуитов: одного из PLGA [поли(молочно-со-гликолевая кислота)], выполненного в новой пропорции двух полимеров Poly (L-лактид):Poly (гликолид) (90:10), второго — из DL-лактида (epsilon-caprolactone) и сополиэфира (Neurolac), способствующего регенерации нервов через 10-миллиметровый дефект крысиного седалищного нерва. Молекулярное и сенсорное функциональное восстановление оценивали на протяжении всего периода заживления (20 нед), а с восстановленными нервами проводили морфологический анализ. Как двигательные, так и сенсорные функции были одинаковыми во всех экспериментальных группах восстановления нервов. При сравнении между двумя типами кондуитов не было обнаружено существенных различий.

С. Sanan и соавт. (2008) [38] подвергали две группы крыс экспериментальной резекции большеберцовых и малоберцовых нервов. Первой группе проводили регенерацию при помощи аутографта. У второй группы регенерация проводилась с коллагеновым кондуитом. Через 90 дней животных умерщвляли, сегменты нерва удаляли и секционировали для микроскопии. Для получения каждого количественного параметра применялись три различные стратегии выборки, то есть размеры малых, средних и больших ступеней. Между этими стратегиями отбора проб нет существенных различий в отношении общего количества миелинизированных нервных волокон, площади поперечного сечения аксонов и толщины миелина.

Н. Okamoto и соавт. (2009) [49] использовали кондуит из коллагена с направляющими волокнами при повреждении малоберцового нерва размером 30 мм у собак-библей. Хотя функциональное восстановление происходило в течение 52 нед, морфологический анализ показал, что нужен более длительный период времени для полной регенерации периферического нерва.

В. Penna и соавт. (2011) [36] использовали модель повреждения седалищного нерва крысы 15 мм. Имплантировали кондуит из поливинилхлорида (ПВХ) длиной 19 мм. После имплантации вокруг кондуита из ПВХ, так называемого биогенного кондуита, образовался соединительный слой ткани. Толщина стенки биогенных кондуитов увеличивалась в течение 4 нед после имплантации. Биогенные кондуиты показали наибольшее количество сосудов на поперечное сечение через 4 нед. Результаты анализа не показали существенной разницы между регенерацией с биогенным кондуитом и аутографтом. Поперечная площадь нерва и количество аксонов

в биогенной группе были значительно ниже, чем в группе с аутографтом.

Кондуиты с факторами роста и белками внеклеточного матрикса

А. McКау и соавт. (2003) [45] на модели повреждения седалищного нерва крысы 10 мм использовали фактор ингибирования лейкемии (LIF), который действует как «фактор травмы», потенциально увеличивая восстановительный потенциал. LIF повысил эффективность регенерации. Таким образом, экзогенный LIF может сыграть потенциальную роль в развитии подходов к регенерации периферических нервов.

Р. Midha и соавт. (2003) [43] использовали для регенерации хирургически созданных 10-миллиметровых дефектов на седалищном нерве крысы пористые кондуиты длиной 12 мм с внутренним диаметром 1,3 мм и внешним диаметром 1,8 мм из поли(2-гидроксиэтилметакрилат-со-метилметакрилат) — PHEMA-MMA. Внутренний просвет кондуитов был заполнен коллагеновой матрицей или матрицей, заполненной либо нейротропином-3 — нейротрофическим фактором мозга, либо фактором роста фибробластов. Регенерацию нервов через кондуиты с увеличенным коэффициентом роста оценивали через 8 нед после восстановления гистоморфометрическим анализом. Кондуиты были биостабильны и биосовместимы и поддерживали регенерацию нервов более чем в 90% случаев. Регенерация нервов была лучше с кондуитами, в которые были добавлены факторы роста, по сравнению с пустыми кондуитами и теми, которые содержали только коллагеновый гель (отрицательный контроль). Кондуиты, заполненные фактором роста фибробластов (FGF), продемонстрировали регенерацию, сравнимую с ауто-трансплантатами (положительный контроль) и показали значительно лучшую регенерацию, чем другие группы. Время наблюдения — 8 нед.

А. Lee и соавт. (2003) [44] разработали новую систему доставки факторов роста, чтобы обеспечить устойчивую доставку фактора роста нервов (NGF). Эта система доставки использует гепарин для иммобилизации NGF и замедления его диффузии из матрицы фибрина. Ранее эта система улучшала рост нейритов *in vitro*, и в этом исследовании оценена способность этой системы доставки улучшать регенерацию нервов по кондуитам. Протестировано влияние контролируемой доставки NGF на регенерацию периферического нерва при дефекте седалищного нерва 13 мм у крыс. Гепаринсодержащая система доставки изучалась в сочетании с тремя дозами NGF, результаты сравнивались с положительным контролем (изо-трансплантаты) и отрицательными контролями (только один фибрин, только NGF и пустые кондуиты). Нервные волокна обрабатывали через 6 нед после операции для гистоморфометрического анализа. Результаты этого исследования показывают, что включение новой системы доставки, обеспечивающей контролируемое высвобождение факторов роста, усиливает регенерацию периферического нерва и значительно влияет на усиление регенерации нервных волокон при коротких дефектах.

Р. Mohanna и соавт. (2003) [32] разработали нервный кондуит из поли-3-гидроксибутирата (PHB), заполненный глиальным фактором роста (GGF), суспендированным в альгинатном гидрогеле. Использовали кондуит PHB, содержащий либо GGF в альгинатном гидрогеле, либо только альгинат, либо пустой кондуит PHB, на повреждении 2–4 см малоберцового нерва кролика. Ткани анализировали на 21, 42 и 63-й дни после операции.

Регенерацию аксонов и шванновских клеток оценивали с использованием количественной иммуногистохимии. В течение всего времени исследования количество аксонов и шванновских клеток в GGF-трансплантатах было значительно больше, чем в альгинатных и пустых кондуктах, причем последний показал лучшую регенерацию, чем кондукты с альгинатом. Результаты демонстрируют ингибирующее действие альгината на регенерацию, что частично отменяется добавлением GGF к каналам. В заключение, GGF стимулирует прогрессирующее и устойчивое увеличение регенерации в длинных нервных каналах.

R. Ikeguchi и соавт. (2006) [42] применили модель повреждения седалищного нерва крысы 15 мм и доказали, что силиконовый конduit, внутренняя поверхность которого была имплантирована отрицательно заряженными ионами углерода (C^-), предварительно обработанная основным фактором роста фибробластов, способствует регенерации периферического нерва, значительно ускоряет регенерацию нервов, и этот эффект усиливается основным фактором роста фибробластов. Анализы проводили на 12-й и 24-й нед после операции.

R. De Boer и соавт. (2011) [34] использовали модель повреждения седалищного нерва крысы 10 мм. Оценили влияние фактора роста нервов (NGF) на конduit из полимолочно-со-гликолевой кислоты (PLGA), соединяющий повреждение седалищного нерва, размером 10 мм. Сравнивали 9 групп: PLGA-кондукты, заполненные физиологическим раствором, физиологическим раствором и NGF с различными концентрациями (5, 20, 50 и 100 мг/мл), ничем не заполненные и с аутологичным трансплантатом, введенные в разрыв седалищного нерва.

У аутологичного трансплантата была наибольшая площадь сечения и имела значительно большее количество миелиновых волокон. Не обнаружено существенных различий в функциональной оценке между группами или между кондуктами с микросферами и кондуктом, заполненным физиологическим раствором. Нервный конduit PLGA способен поддерживать регенерацию нервов. Система доставки микросфер не препятствует регенерации. Гистоморфометрия, ретроградное отслеживание, электрофизиология и функциональные результаты оценивались до 16-й нед.

J. Liu и соавт. (2011) [35] разработали композитный нервный конduit, состоящий из полимолочной кислоты капролактона [P (LLA-CL)] и фактора роста нервов (NGF). Использовали модель повреждения седалищного нерва крысы, дефект размером 10 мм. Дефекты были соединены мостиком с использованием аутоотрансплантата, пустого P (LLA-CL) кондукта, кондукта с инъекцией NGF в P (LLA-CL) и композитного кондукта P (LLA-CL)/NGF соответственно. Регенерированные нервные волокна собирали, а морфологическую и функциональную оценку регенерации нервов проводили через 12 нед после операции. Количество и расположение регенерированных нервных волокон, миелинизация и восстановление нервных функций были одинаковыми в группе кондуктов P (LLA-CL)/NGF и группе нервных аутоотрансплантатов, но были значительно больше для пустых кондуктов P (LLA-CL) и с инъекцией NGF в P (LLA-CL). Поэтому композитный P (LLA-CL)/NGF конduit, который обладает благоприятными механическими свойствами и биосовместимостью, может эффективно способствовать регенерации седалищного нерва у крыс. Заживление происходило в течение 12 нед.

Кондукты с градиентами нейтрофинов и других факторов роста

X. Xu и соавт. (2003) [46] проверили, будет ли устойчивое высвобождение фактора роста нервов (NGF) в нервных направляющих в кондуктах увеличивать регенерацию периферического нерва. NGF-содержащие полимерные микросферы (PPE) загружали в силиконовые или PPE-каналы, чтобы обеспечить длительную, специфичную для участка доставку NGF. Каналы использовались для соединения 10-миллиметрового дефекта седалищного нерва крысы. Через 3 мес после имплантации морфологический анализ выявил более высокие значения диаметра волокна, популяции волокон и плотности волокон по сравнению с пустыми кондуктами. Нервные кондукты, иммобилизованные с градиентом NGF, имеют потенциал для будущего использования в лечении поврежденных нервов.

S. Oh и соавт. (2017) [47] на модели повреждения седалищного нерва крысы (20 мм) изготовили нервный направляющий конduit (NGC) с фактором роста нервов (NGF). Скорость нервной проводимости (через 12 и 24 нед) регенерированных нервов через NGC сравнивалась с неповрежденным нервом. Скорости проводимости нервов во всех группах NGC постепенно увеличивались со временем. NGF, иммобилизованный на кондукте, усиливал регенерацию нервов. В частности, группа с градиентом NGF показала значительно более высокую скорость проводимости нерва, чем другие группы NGC, что указывает на большую функциональную реиннервацию регенерированных нервов через конduit.

Кондукты с клеточным компонентом

Следующим этапом в развитии нервных кондуктов было создание конструкций с использованием клеточного компонента. S. Shimizu и соавт. (2007) [41] применили два типа конструкций с использованием мезенхимальных стволовых клеток человека, дифференцированных в шванновские клетки, а также линию шванновских клеток крысы для восстановления 10-миллиметрового дефекта седалищного нерва у крыс. На основе теста *walking track* (анализ походки) было продемонстрировано преимущество шванновских клеток по сравнению с мезенхимальными стромальными клетками. Срок наблюдения — 3 нед.

На этой же модели X. Nie и соавт. (2007) [40] использовали новый тканевой нерв, заполненный дифференцированными клетками в коллагене (PLGA-конduit). Регенерацию нервов оценивали с помощью измерения седалищного функционального индекса (SFI) ежемесячно и гистологического анализа. Показатель восстановления седалищного нерва был значительно лучше у крыс с аутоотрансплантатом и выше, чем у группы с PLGA. У животных с аутоотрансплантатом с дифференцированными EMSCs (эктомезенхимальные стволовые клетки) регенерация была лучше, чем у животных с PLGA-кондуктом. Эти результаты показывают, что когда EMSCs трансплантируются в дефект периферического нерва, то они дифференцируются в ШК, которые способствуют продвижению регенерации аксонов. Наблюдения проводили в течение 4 мес после операции.

P. Zhang и соавт. (2008) [33] модель повреждения седалищных нервов была построена на левых ногах у крыс SD (10 мм) с использованием деацетилхитинового канала. Три группы: группа A — трансплантат нерва *in situ* ($n=12$, расстояние между зазорами 10 мм); группа B — биологический канал хитина, перекрывающий дефект

периферического нерва ($n=12$, расстояние зазора 10 мм) и группа С — биологический канал хитина, соединяющий дефект периферического нерва с нервными волокнами в каналах ($n=12$, расстояние зазора 10 мм). Электрохимическое, гистологическое исследование и подсчет повторных миелинизированных аксонов были проведены на 6-й и 12-й нед после операции. Скорость нервной проводимости и подсчет повторных миелиновых аксонов группы А были лучше, чем у групп В и С, а в группе С лучше, чем в группе В.

Р. Erba и соавт. (2010) [37] использовали модель повреждения седалищного нерва у крысы (дефект 10 мм). ADSC (быстродействующие стволовые клетки), трансплантированные в искусственный нервный кондукт (PHB), стимулируют рост аксонов от проксимального нервного конца и вызывают большую пролиферацию шванновских клеток в дистальный конец. Эти результаты свидетельствуют о том, что любой регенерирующий эффект трансплантированных ADSC, скорее всего, опосредуется начальным повышением высвобождаемых факторов роста и/или косвенным воздействием на эндогенную активность стволовых клеток.

Р. Mohammadi и соавт. (2015) [48] изучили влияние трансплантации некультивированной стромально-васкулярной фракции (СВФ) на регенерацию седалищного нерва: 10-миллиметровый дефект седалищного нерва соединяли с помощью силиконового кондукта, заполненного СВФ. В контрольной группе силиконовый кондукт заполняли только фосфатно-буферным солевым раствором. Поведенческие и функциональные исследования подтвердили более быстрое восстановление регенерированных аксонов у животных с СВФ, чем в контрольной группе. Масса мышечной массы у животных с СВФ была значительно больше, чем в контрольной группе. Морфометрические индексы регенерированного волокна показали, что количество и диаметр миелиновых волокон значительно выше у животных со стромально-васкулярной фракцией, чем в контрольной группе. Трансплантация СВФ в сочетании с силиконовым кондуктом может рассматриваться как легкодоступный источник стромальных клеток, который улучшает функциональное восстановление седалищного нерва. Наблюдения проводили в течение 8-й и 12-й нед после операции.

Наиболее сложными моделями регенерации аксонов являются модели дефектов нервов у животных с сахарным диабетом, при котором снижается секреция нейротрофинов, нарушается пролиферация и дифференцировка шванновских клеток [54].

Таблица 5. Результаты экспериментов доклинических исследований с наиболее высокой эффективностью восстановления периферического нервного волокна

Биол. агент \ Материал	Силикон	Коллаген	PLGA	P (LLA-CL)	PPE	PLA
NGF	++ [44]	-	++ [34]	+++ [35]	+++ [46]	+++ [47]
EMSCs	-	-	+++ [40]	-	-	-
Шванновские клетки	-	+++ [41]	-	-	-	-
FGF	+++ [42]	-	-	-	-	-

Примечание. PLGA — поли(молочно-со-гликолевая кислота), P (LLA-CL) — полимолочная кислота с капролактоном, PPE — полиэфир, PLA — полилактид, NGF — фактор роста нервов, EMSCs — эктомезенхимальные стволовые клетки, FGF — фактор роста фибробластов.

Так, Н. Lee и соавт. (2015) [55] применили для регенерации периферического нерва комбинированное лечение — имплантацию в 10-миллиметровый дефект седалищного нерва силиконовой трубки и пероральное введение лумброкиназы (пептиды экстракта земляного червя) в модели индуцированного стрептозоцином сахарного диабета у крыс. В данной работе было показано, что пероральное применение пептидов в дозе 600 мкг/кг стимулирует *in vitro* секрецию IL1, NGF, фактора роста тромбоцитов (PDGF) и трансформирующего ростового фактора бета (TGF β) в сегментах иссеченного седалищного нерва и вызывает *in vivo* достоверное увеличение скорости проводимости нерва (nerve conductive velocity, NCV).

L. Stenberg и соавт. (2015) [56] на полигенной модели сахарного диабета у крыс линии Goto-Kakizaki также было показано, что при реконструкции 10-миллиметрового дефекта седалищного нерва кондуктом из хитозана удлинение аксона было даже больше, чем у контрольных крыс породы Вистар, что у авторов коррелировало только с высоким дооперационным уровнем глюкозы.

Обсуждение

В табл. 5 представлены лучшие результаты по восстановлению периферического нервного волокна в моделях с размерами дефектов более 10 мм с оценкой по трехбалльной шкале, где «+++» — высокая эффективность, приближающаяся к эффективности аутографтов, «++» — средняя эффективность.

Полученные в этих исследованиях результаты восстановления сравнимы с эффективностью восстановления с применением аутографтов, поскольку дефекты от 10 мм у крыс восстанавливаются полностью быстрее вследствие более высокой, чем у человека, скорости роста аксонов [57].

Наиболее изучаемыми полимерами до настоящего момента остаются коллагены и полилактогликолиды, которые имеют среднюю эффективность при изолированном применении и потенциал для улучшения свойств за счет использования комбинаций с различными биологически активными соединениями.

Из цитокинов наиболее эффективными являются NGF и FGF по сравнению с другими группами факторов, влияющими на рост аксонов. При этом FGF демонстрирует более качественную миелинизацию восстановленного нервного волокна, вероятно, за счет стимуляции пролиферации шванновских клеток.

Наилучшими результатами по сравнению с «пустыми» и заполненными различными молекулами кондуитами обладали исследования с применением кондуитов с клеточным компонентом, особенно с культивированными ШК.

Исследовать эффективность регенерации на животных моделях с дефектами периферических нервов меньше 10 мм нецелесообразно, поскольку такие повреждения регенерируют самостоятельно. Наилучшие результаты в моделях с дефектами более 10 мм демонстрировали следующие комбинации: Силикон+FGF, Коллаген+ШК, P(LLA-CL)+NGF, EMSC+PLGA, PHEMMA-MMA+FGF, PCL/PLA+NGF, PLA+NGF, PPE+NGF, при этом во всех представленных исследованиях был проведен контроль с аутографтом, эффективность регенерации сравнивали с контрольной группой. Следует отметить, что данные комбинации были практически так же эффективны, как и использование аутографтов при размерах дефектов до 20 мм; при дефекте более 20 мм требовалось более длительное время восстановления.

Таким образом, лучшими кондуитами для протяженных дефектов (более 30 мм) могли бы быть кондуиты из коллагеновой трубки с градиентом нейротрофинов и клеточным компонентом (шванновскими клетками или их аналогами).

Заключение

В настоящее время для лечения протяженных повреждений периферических нервов применяют аутографты нервов, но при этом появляются патологические нарушения в донорской зоне, и результаты хирургического лечения далеко не всегда удовлетворительны. Альтернативой традиционному методу является использование нервных кондуитов: в клинической практике доступно 11 коммерческих продуктов. Среди искусственных нервных кондуитов, проанализированных в обзоре, особенно высокую степень эффективности регенерации и функционального восстановления проявили кондуиты с клеточным компонентом. Из-за различных исходных параметров в дизайне экспериментов с использованием кондуитов сопоставимость исследований очень ограничена. Наиболее перспективными подходами для трансляции в клинические исследования являются не просто кондуиты, а нейроинженерные конструкции, включающие клеточный компонент, обеспечивающий контролируемый синтез нейротрофинов. Лучшие результаты по экспериментальному восстановлению поврежденных периферических нервов были продемонстрированы на животных моделях с применением коллагенового кондуита в комбинации со шванновскими клетками. В ближайшем будущем планируется изучение безопасности и эффективности использования таких кондуитов в клинических исследованиях. Если результаты будут превосходить существующие технологии, то это станет новым этапом в развитии хирургического лечения поврежденных периферических нервов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Настоящая работа выполнена при поддержке соглашения о субсидии Минобрнауки РФ № 14.614.21.0001 (уникальный идентификатор RFMEFI61417X0001).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Dornseifer U, Matiasek K, Fichter MA, et al. Surgical therapy of peripheral nerve lesions: current status and new perspectives. *Zentralbl Neurochir.* 2007;68(3):101–110. doi: 10.1055/s-2007-984453.
- Ichihara S, Inada Y, Nakamura T. Artificial nerve tubes and their application for repair of peripheral nerve injury: an update of current concepts. *Injury.* 2008;39 Suppl 4:29–39. doi: 10.1016/j.injury.2008.08.029.
- Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, et al. Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *J Reconstr Microsurg.* 2009;25(6):339–344. doi: 10.1055/s-0029-1215529.
- English AW, Wilhelm JC, Ward PJ. Exercise, neurotrophins, and axon regeneration in the PNS. *Physiology (Bethesda).* 2014;29(6):437–445. doi: 10.1152/physiol.00028.2014.
- Johnson EO, Soucacos PN. Nerve repair: experimental and clinical evaluation of biodegradable artificial nerve guides. *Injury.* 2008;39 Suppl 3:S30–36. doi: 10.1016/j.injury.2008.05.018.
- Sinis N, Kraus A, Tselis N, et al. Functional recovery after implantation of artificial nerve grafts in the rat — a systematic review. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2009;4:19. doi: 10.1186/1749-7221-4-19.
- Maquet V, Martin D, Malgrange B, et al. Peripheral nerve regeneration using bioresorbable macroporous polylactide scaffolds. *J Biomed Mater Res.* 2000;52(4):639–651. doi: 10.1002/1097-4636(20001215)52:4<639::aid-jbm8>3.0.co;2-g.
- Alluin O, Wittmann C, Marqueste T, et al. Functional recovery after peripheral nerve injury and implantation of a collagen guide. *Biomaterials.* 2009;30(3):363–373. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.09.043.
- Kehoe S, Zhang XF, Boyd D. FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy. *Injury.* 2012;43(5):553–572. doi: 10.1016/J.Injury.2010.12.030.
- ir.axogeninc.com [Internet]. Press Releases [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://ir.axogeninc.com/press-releases/detail/852/axogen-advances-its-platform-for-nerve-repair-at-annual>
- Людуп А.В., Медведев Ю.А., Баласанова К.В., и др. Методы тканевой инженерии костной ткани в челюстно-лицевой хирургии // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2013. — Т.68. — №5 — С. 10–15. [Lyundup AV, Medvedev YuA, Balasanova KV, et al. Methods of tissue engineering of bone tissue in maxillofacial surgery. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2013;68(5):10–15. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v68i5.658.
- Martorina F, Casale C, Urciuolo F, et al. In vitro activation of the neuro-transduction mechanism in sensitive organotypic human skin model. *Biomaterials.* 2017;113:217–229. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.051.
- Zakhem E, El Bahrawy M, Orlando G, Bitar KN. Biomechanical properties of an implanted engineered tubular gut-sphincter com-

- plex. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(12):3398–3407. doi: 10.1002/term.2253.
14. Massing MW, Robinson GA, Marx CE, et al. *Applications of proteomics to nerve regeneration research*. In: Alzate O, editor. *Neuroproteomics*. Series *Frontiers in Neuroscience*. Ch. 15. Boca Raton, FL, USA: CRC Press/Taylor & Francis; 2010. doi: 10.1201/9781420076264.ch15.
 15. Palispis WA, Gupta R. Surgical repair in humans after traumatic nerve injury provides limited functional neural regeneration in adults. *Exp Neurol*. 2017;290:106–114. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.01.009.
 16. Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell*. 2016;164(6):1226–1232. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.043.
 17. Lopez-Verrilli MA, Picou F, Court FA. Schwann cell-derived exosomes enhance axonal regeneration in the peripheral nervous system. *Glia*. 2013;61(11):1795–1806. doi: 10.1002/glia.22558.
 18. Court FA, Hendriks WT, MacGillavry HD, et al. Schwann cell to axon transfer of ribosomes: toward a novel understanding of the role of glia in the nervous system. *J Neurosci*. 2008;28(43):11024–11029. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2429-08.2008.
 19. Boyd JG, Gordon T. Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *Mol Neurobiol*. 2003;27(3):277–324. doi: 10.1385/mn:27:3:277.
 20. Gyorkos AM, McCullough MJ, Spitsbergen JM. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression and NMJ plasticity in skeletal muscle following endurance exercise. *Neuroscience*. 2014;257:111–118. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.068.
 21. Yang P, Wen H, Ou S, et al. IL-6 promotes regeneration and functional recovery after cortical spinal tract injury by reactivating intrinsic growth program of neurons and enhancing synapse formation. *Exp Neurol*. 2012;236(1):19–27. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.03.019.
 22. Sebben AD, Lichtenfels M, da Silva JL. Peripheral nerve regeneration: cell therapy and neurotrophic factors. *Rev Bras Ortop*. 2015;46(6):643–649. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30319-0.
 23. Höke A. A (heat) shock to the system promotes peripheral nerve regeneration. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4231–4234. doi: 10.1172/JCI59320.
 24. Nectow AR, Marra KG, Kaplan DL. Biomaterials for the development of peripheral nerve guidance conduits. *Tissue Eng Part B Rev*. 2012;18(1):40–50. doi: 10.1089/ten.TEB.2011.0240.
 25. neurosklif.ru [интернет]. Отделение нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского/Заболевания. Повреждения периферических нервов верхних и нижних конечностей [доступ от 21.10.2018]. Доступ по ссылке <http://neurosklif.ru/Diseases/PeripheralNerves>.
 26. Zuniga JR. Sensory outcomes after reconstruction of lingual and inferior alveolar nerve discontinuities using processed nerve allograft — a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(4):734–744. doi: 10.1016/j.joms.2014.10.030.
 27. Schmauss D, Finck T, Lioudaki E, et al. Is nerve regeneration after reconstruction with collagen nerve conduits terminated after 12 months? The long-term follow-up of two prospective clinical studies. *J Reconstr Microsurg*. 2014;30(8):561–568. doi: 10.1055/s-0034-1375237.
 28. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, et al. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106(5):1036–1045. doi: 10.1097/00006534-200109150-00056.
 29. Boeckstyns ME, Sorensen AI, Viñeta JF, et al. Collagen conduit versus microsurgical neurotaphy: 2-year follow-up of a prospective, blinded clinical and electrophysiological multicenter randomized, controlled trial. *J Hand Surg Am*. 2013;38(12):2405–2411. doi: 10.1016/j.jhssa.2013.09.038.
 30. Rinker B, Liao JY. A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps. *J Hand Surg Am*. 2011;36(5):775–781. doi: 10.1016/j.jhssa.2011.01.030.
 31. Ханнанова И.Г., Галлямов А.Р., Богов А.А., Журавлев М.Р. Первый опыт применения кондукта для замещения дефекта периферического нерва // *Практическая медицина*. — 2017. — №8 — С. 161–163. [Khannanova IG, Gallyamov AR, Bogov AA, Zhuravlev MR. First experience of using conduit for replacement of a peripheral nerve defect. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;(8):161–163. (In Russ.)]
 32. Mohanna PN, Young RC, Wiberg M, Terenghi G. A composite poly-hydroxybutyrate-glia growth factor conduit for long nerve gap repairs. *J Anat*. 2003;203(6):553–565. doi: 10.1046/j.1469-7580.2003.00243.x.
 33. Zhang P, Xue F, Kou Y, et al. The experimental study of absorbable chitin conduit for bridging peripheral nerve defect with nerve fasciculi in rats. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2008;36(4):360–371. doi: 10.1080/10731190802239040.
 34. de Boer R, Knight AM, Borntraeger A, et al. Rat sciatic nerve repair with a poly-lactic-co-glycolic acid scaffold and nerve growth factor releasing microspheres. *Microsurgery*. 2011;31(4):293–302. doi: 10.1002/micr.20869.
 35. Liu JJ, Wang CY, Wang JG, et al. Peripheral nerve regeneration using composite poly(lactic acid-caprolactone)/nerve growth factor conduits prepared by coaxial electrospinning. *J Biomed Mater Res A*. 2011;96(1):13–20. doi: 10.1002/jbm.a.32946.
 36. Penna V, Munder B, Stark GB, Lang EM. An in vivo engineered nerve conduit—fabrication and experimental study in rats. *Microsurgery*. 2011;31(5):395–400. doi: 10.1002/micr.20894.
 37. Erba P, Mantovani C, Kalbermatten DF, et al. Regeneration potential and survival of transplanted undifferentiated adipose tissue-derived stem cells in peripheral nerve conduits. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(12):e811–e817. doi: 10.1016/j.bjps.2010.08.013.
 38. Canan S, Bozkurt HH, Acar M, et al. An efficient stereological sampling approach for quantitative assessment of nerve regeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(6):638–649. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00938.x.
 39. Luis AL, Rodrigues JM, Lobato JV, et al. Evaluation of two biodegradable nerve guides for the reconstruction of the rat sciatic nerve. *Biomed Mater Eng*. 2007;17(1):39–52.
 40. Nie X, Zhang YJ, Tian WD, et al. Improvement of peripheral nerve regeneration by a tissue-engineered nerve filled with ectomesenchymal stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(1):32–38. doi: 10.1016/j.ijom.2006.06.005.
 41. Shimizu S, Kitada M, Ishikawa H, et al. Peripheral nerve regeneration by the in vitro differentiated-human bone marrow stromal cells with Schwann cell property. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(4):915–920. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.05.212.
 42. Ikeguchi R, Kakinoki R, Matsumoto T, et al. Basic fibroblast growth factor promotes nerve regeneration in a C- α -ion-implanted silicon chamber. *Brain Res*. 2006;1090(1):51–57. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.015.
 43. Midha R, Munro CA, Dalton PD, et al. Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. *J Neurosurg*. 2003;99(3):555–565. doi: 10.3171/jns.2003.99.3.0555.
 44. Lee AC, Yu VM, Lowe JB, et al. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp Neurol*. 2003;184(1):295–303. doi: 10.1016/S0014-4886(03)00258-9.
 45. McKay Hart A, Wiberg M, Terenghi G. Exogenous leukaemia inhibitory factor enhances nerve regeneration after late secondary repair using a bioartificial nerve conduit. *Br J Plast Surg*. 2003;56(5):444–450. doi: 10.1016/S0007-1226(03)00134-6.

46. Xu X, Yee WC, Hwang PY, et al. Peripheral nerve regeneration with sustained release of poly(phosphoester) microencapsulated nerve growth factor within nerve guide conduits. *Biomaterials*. 2003;24(13):2405–2412. doi: 10.1016/S0142-9612(03)00109-1.
47. Oh SH, Kang JG, Kim TH, et al. Enhanced peripheral nerve regeneration through asymmetrically porous nerve guide conduit with nerve growth factor gradient. *J Biomed Mater Res A*. 2018;106(1):52–64. doi: 10.1002/jbm.a.36216.
48. Mohammadi R, Sanaei N, Ahsan S, et al. Stromal vascular fraction combined with silicone rubber chamber improves sciatic nerve regeneration in diabetes. *Chin J Traumatol*. 2015;18(4):212–218. doi: 10.1016/j.cjtee.2014.10.005.
49. Okamoto H, Hata K, Kagami H, et al. Recovery process of sciatic nerve defect with novel bioabsorbable collagen tubes packed with collagen filaments in dogs. *J Biomed Mater Res A*. 2010;92(3):859–868. doi: 10.1002/jbm.a.32421.
50. Waitayawinyu T, Parisi DM, Miller B, et al. A comparison of polyglycolic acid versus type I collagen bioabsorbable nerve conduits in a rat model: an alternative to autografting. *J Hand Surg Am*. 2007;32(10):1521–1529. doi: 10.1016/j.jhsa.2007.07.015.
51. Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ, et al. Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery*. 1982;91(2):226–233. doi: 10.1097/00006534-198305000-00106.
52. Chiu DT, Strauch B. A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less. *Plast Reconstr Surg*. 1990;86(5):928–934. doi: 10.1097/00006534-199011000-00015.
53. Meng WK, Huang Z, Tan Z, et al. [Vein nerve conduit supported by vascular stent in the regeneration of peripheral nerve in rabbits. (In Chinese).] *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017;48(5):687–692.
54. Apfel SC. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: therapeutic implications. *Brain Pathol*. 1999;9(2):393–413. doi: 10.1111/j.1750-3639.1999.tb00234.x.
55. Lee HC, Hsu YM, Tsai CC, et al. Improved peripheral nerve regeneration in streptozotocin-induced diabetic rats by oral lumbrokinase. *Am J Chin Med*. 2015;43(2):215–230. doi: 10.1142/S0192415X15500147.
56. Stenberg L, Kodama A, Lindwall-Blom C, Dahlin LB. Nerve regeneration in chitosan conduits and in autologous nerve grafts in healthy and in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Eur J Neurosci*. 2016;43(3):463–473. doi: 10.1111/ejn.13068.
57. Angius D, Wang H, Spinner RJ, et al. A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials*. 2012;33(32):8034–8039. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.056.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Люндуп Алексей Валерьевич**, к.м.н. [*Alexey V. Lyundup*, MD, PhD]; Адрес: 119991, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 bld. 2, Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; e-mail: lyundup@gmail.com, SPIN-код: 4954-3004, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0102-5491>

Мирошникова Полина Константиновна [*Polina K. Miroshnikova*]; e-mail: p_miroshnikova96@mail.ru, SPIN-код: 8363-3697, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0248-5393>

Крашенинников Михаил Евгеньевич, к.м.н. [*Mikhail E. Krasheninnikov*, MD, PhD]; e-mail: krashen@rambler.ru, SPIN-код: 3212-8481, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3574-4013>

Бацаленко Николай Петрович [*Nikolay P. Batsalenko*, MD]; e-mail: morbus007@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9793-8182>

Занг Юаньянь, PhD, профессор [*Yuan Yuan Zhang*, MD, PhD, Professor]; e-mail: fyyzhang2016@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5708-9718>

Фельдман Наталия Борисовна, д.м.н., профессор [*Nataliya B. Feldman*, MD, PhD, Professor]; e-mail: n_feldman@mail.ru; SPIN-код: 3176-3205, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6098-2788>

Береговых Валерий Васильевич, академик РАН, докт. техн. н., профессор [*Valery V. Beregovykh*, PhD, Professor]; SPIN-код: 5940-7554, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0210-4570>