

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-2-99-106

ИСКУССТВЕННЫЙ НЕРВНЫЙ ПРОВОДНИК ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО РОСТА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ (КАДАВЕРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.Г. Федяков^{1, 2}, Е.А. Немец³, О.Н. Древаль², А.В. Горожанин^{1, 2}, Л.А. Сиднева²,
З.Х. Плиева^{2, 4}, М.А. Разин², Н.В. Перова⁵, В.И. Севастьянов^{3, 5}

¹ БУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ Клиника «ОртоСпайн», Москва, Российская Федерация

⁵ АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

В настоящее время продолжают поиски эффективных способов восстановления периферических нервов при анатомическом нарушении их целостности. Золотым стандартом по-прежнему остается аутопластика, которая, однако, не лишена недостатков. Актуальным и перспективным является метод применения нервных имплантатов для направленного роста аксонов. **Цель:** изучить биомеханические свойства лабораторных образцов искусственного нервного проводника (ИНП) – нервного кондуита, изготовленных из гибридных биоматериалов, и на кадаверном материале оценить техническую возможность их применения в хирургической практике для восстановления протяженных дефектов периферических нервов. **Материал и методы.** Объектами исследования служили изготовленные методом электроспиннинга три образца ИНП: из синтетического материала – поликапролактона (ПКЛ) и гибридных биоматериалов (ПКЛ с желатином или коллагеном). В ходе работы сравнивались физические и механические свойства ИНП: жесткость, пластичность, эластичность, хрупкость, устойчивость образцов к химическому воздействию, их способность к пропитыванию жидкими средами, проницаемость, возможность наложения анастомоза между имплантатом и нервом во время хирургической операции. В качестве кадаверного материала использовали поверхностную чувствительную ветвь правого лучевого нерва человека диаметром 2 мм, выделенную на предплечье протяженностью около 12 см, как наиболее соответствующую диаметру тестируемых образцов ИНП. После хирургической операции оценивали экзогенные признаки имплантатов и их анастомозов с нервом методом ультразвуковой визуализации. **Результаты.** Установлено, что образцы ИНП из гибридных материалов по биомеханическим свойствам принципиально пригодны для использования в хирургической практике для обеспечения роста и замещения дефекта периферических нервов. Однако наилучший состав нервного проводника может быть установлен после проведения сравнительных доклинических исследований биосовместимых и функциональных свойств образцов из гибридных материалов. **Заключение.** Физические и механические свойства исследуемых образцов ИНП из гибридных биоматериалов соответствуют техническим требованиям, предъявляемым к имплантируемым нервным проводникам при их хирургическом применении.

Ключевые слова: повреждения периферических нервов, искусственный нервный проводник, нервный конduit, поликапролактон, коллаген, желатин, регенерация.

Для корреспонденции: Сиднева Лариса Алексеевна. Адрес: 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, с. 1. Тел. (988) 991-08-26. E-mail: larisa.sidneva@inbox.ru

Corresponding author: Larisa Sidneva. Address: 2/1, bldg. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 123242, Russian Federation. Phone: (988) 991-08-26. E-mail: larisa.sidneva@inbox.ru

ARTIFICIAL NERVE CONDUIT FOR GUIDING PERIPHERAL NERVE GROWTH (CADAVERIC STUDY)

A.G. Fedyakov^{1, 2}, E.A. Nemets³, O.N. Dreval², A.V. Gorozhanin^{1, 2}, L.A. Sidneva², Z.H. Plieva^{2, 4}, M.A. Razin², N.V. Perova⁵, V.I. Sevastianov^{3, 5}

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

⁴ Orthospine Clinic, Moscow, Russian Federation

⁵ Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

At present, the search for effective ways of restoring peripheral nerves with anatomical damage continues. Autoplasty still remains the gold standard, which, however, is not without its drawbacks. The use of nerve implants for promoting directional axon growth is essential and promising. **Objective:** to study the biomechanical properties of laboratory samples of an artificial nerve conduit (NGC) made of hybrid biomaterials and to, on cadaveric material, assess the technical feasibility of using them in surgical practice to repair extended peripheral nerve defects. **Material and methods.** The objects of the study were three electrospun NGC samples: from synthetic material (polycaprolactone, PCL) and hybrid biomaterials (PCL + gelatin or PCL + collagen). The work compared the physical and mechanical properties of NGC: stiffness, plasticity, elasticity, brittleness, resistance to chemical attack, their ability to be impregnated with liquid media, permeability, possibility of making an anastomosis between the implant and the nerve during surgical procedure. Cadaveric material was the object of the study: we used a dissected superficial sensory branch of the human right radial nerve, 2 mm in diameter, isolated on the forearm, about 12 cm in length, because it most corresponded to the diameter of the NGC samples tested. After surgery, the echogenic features of the implants and their anastomoses with the nerve were assessed by ultrasound imaging. **Results.** It was found that hybrid NGC samples, based on their biomechanical properties, are fundamentally suitable for use in surgical practice, to ensure growth and replacement of a peripheral nerve defect. However, the best composition of a nerve guide can be established after comparative preclinical study of the biocompatible and functional properties of hybrid material samples. **Conclusion.** The physical and mechanical properties of the investigated NGC samples made of hybrid biomaterials meet the technical requirements for implantable nerve conduits for surgical application.

Keywords: peripheral nerve damage, artificial nerve guide, nerve conduit, polycaprolactone, collagen, gelatin, regeneration.

Частота повреждений периферических нервов при травмах конечностей составляет от 1,5 до 13% и занимает первое место по степени утраты трудоспособности пострадавших. Инвалидизация при всех травмах нерва достигает 60% [1], при этом около 45% случаев повреждений нервов в Российской Федерации приходится на работоспособных граждан в возрасте от 21 до 35 лет [2].

Ежегодно в России в оперативном лечении при данной патологии нуждается от 4 до 7 тысяч человек [3]. Среди пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, только в половине случаев происходит полное функциональное восстановление нерва, у 3% пациентов уменьшается выраженность чувствительности, в то время как двигательная функция нерва восстанавливается менее чем у 25% [4, 5]. Такой низкий процент реабилитации пациентов с повреждением периферического нерва связан в основном с неполноценным регенераторным потенциалом поврежденного аксона, а также с отсутствием необходимого обеспечения условий для направленного роста

аксона от проксимального конца к дистальному [6]. Высокая частота травм периферических нервов, сопровождающихся утратой трудоспособности вплоть до инвалидизации, обуславливает актуальность поиска новых эффективных хирургических подходов восстановительного лечения поврежденных нервов.

Для восстановления анатомической целостности поврежденного периферического нерва традиционно в клинической практике используют нейрорафию (хирургическое восстановление целостности нервного ствола путем мобилизации и сшивания его концов), а при ее невозможности – аутопластику собственным нервом. Аутотрансплантация нерва на настоящий момент является «золотым стандартом» лечения при повреждении периферических нервов, сопровождающихся диастазом более 3 см. Однако неврологический дефицит, возникающий в области иннервации нерва, используемого для аутопластики, несоответствие диаметров нерва-донора и нерва-реципиента, значительная продолжительность хирургического вмешательства ограничивают при-

менение данной методики. Альтернативным подходом к восстановлению анатомической целостности поврежденного нерва является создание и применение имплантатов периферических нервов из синтетических и/или природных полимерных материалов, называемых искусственными нервными проводниками (ИНП) (*синоним*: нервный конduit), которые предназначены способствовать направленному росту аксона и обеспечивать условия для регенерации поврежденного нерва.

Различные варианты нервных кондуитов были предложены еще в XIX веке, но целесообразность их использования до второй половины XX века подвергалась сомнению, так как параллельно применялись более простые хирургические методики мобилизации и натяжения нервных волокон. Позднее от этих хирургических методов отказались, так как стало понятно, что натяжение нервов значительно снижает их регенераторный потенциал [7, 8]. С середины 1980-х годов нервные кондуиты начинают регистрироваться как медицинские изделия, и они становятся коммерчески доступными в клинической практике [9].

Между тем универсального нервного проводника с идеальной биосовместимостью до сих пор не существует. В литературе утверждается значимость следующих основных требований к изготовлению ИНП периферических нервов [5, 10–14]:

- а) биосовместимость;
- б) скорость биодеградации/биорезорбции не должна превышать время регенерации нерва;
- в) проницаемость и толщина стенки (идеальный каркас должен быть полупроницаем; проницаемость проводников увеличивается с размерами пор: нервные каналы с большими порами лучше поддерживают рост аксонов, оптимальный диапазон размера пор составляет 10–20 мкм, что обеспечивает приток питательных веществ и в то же время предотвращает проникновение и рост фибробластов);
- г) приемлемые механические свойства (прочность, эластичность, упругость, гибкость, сопротивление разрушению и растяжению, способность к прошиванию);
- д) способность создавать оптимальные условия для ускоренного и направленного роста аксонов с последующим полным функциональным и структурным восстановлением денервированной ткани;
- е) технология производства имплантатов должна обеспечить выпуск линейного ряда изделий различного диаметра и длины;
- ж) доступная цена.

По строению нервные кондуиты можно разделить на полые (в виде замкнутых трубок или продольно рассеченного цилиндра) и наполненные различными материалами.

Нервные проводники можно изготавливать из биодеградируемых/резорбируемых синтетических (например, поливиниловый спирт, полигликолевая кислота, поликапролактон) и природных полимеров (как правило, коллаген/желатин, хитозан, полиоксисутират). У каждой из этих групп есть свои преимущества и недостатки [15, 16]. Высоко биосовместимые изделия из природных полимеров быстро резорбируются, неудовлетворительны по механическим свойствам и требуют больших затрат для их производства. Качества медицинских изделий из синтетических полимеров более воспроизводимы, имеют хорошие механические свойства, но уступают природным полимерам по биосовместимости и не обладают биоактивными свойствами.

На наш взгляд, перспективным подходом к созданию нервных кондуитов является использование гибридных биоматериалов, в состав которых входят как синтетические, так и природные полимеры. Синтетические полимеры позволяют обеспечить ИНП требуемые механические характеристики, а природные полимеры – высокую биосовместимость и наличие биоактивных свойств относительно стимулирования процессов регенерации поврежденного нерва. В своей работе по созданию лабораторных образцов нервных кондуитов из гибридного биоматериала нами был выбран синтетический полимер поликапролактон с низкой скоростью деградации и природный биополимер – основной белок внеклеточного матрикса коллаген (или его денатурированная форма – желатин).

Целью данной работы является изучение технической возможности хирургического применения образцов искусственного нервного проводника, изготовленного из гибридных биоматериалов на основе поликапролактона и коллагена/желатина на нерве, выделенном из кадаверного материала.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ИНП в виде трубок с внутренним диаметром 2 мм (рис. 1) изготавливали методом электроспиннинга, разработанным ранее для создания тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра [17], из 10% (w/w) раствора поликапролактона (ПКЛ, ММ 80000, Sigma-Aldrich, США, образец № 1), ПКЛ с добавлением желатина (Sigma-Aldrich, США, образец № 2) и ПКЛ с добавлением коллагена (Коллост, Россия, образец № 3) в гексафторизопропанол (АО НПО «ПИМ-ИНВЕСТ», Россия) на установке для электроспиннинга NANON-01A («МЕСС С^о», Япония) при напряжении между электродами 25 кВ, скорости подачи раствора 4 мл/ч, расстоянии до коллектора 100 мм, скорости вращения стержня-подложки 1000 об/мин, с использованием иглы 18 G. После окончания процесса нанесения раствора полученные образцы сушили в термостате



Рис. 1. Образцы ИНП

Fig. 1. NGC samples

при температуре 37 °С в течение 2 ч с последующим вакуумированием для удаления следов растворителя при остаточном давлении 10–20 мм рт. ст. и температуре 37 °С в течение 24 ч.

Механические испытания образцов ИНП проводили на испытательной (разрывной) машине Shimadzu EZ Test EZ-SX (Shimadzu Corporation, Япония) при скорости растяжения 5 мм/мин. Регистрировали следующие механические характеристики образцов: максимальное удлинение образца, усилие до разрыва и модуль Юнга, характеризующий степень эластичности ИНП. Вычисление модуля Юнга осуществляли в программе Trapezium X, версия 1.2.6.

Экспериментальная работа проводилась в помещении с температурой +18 °С. В ходе исследования оценивались физико-механические и технические свойства представленных образцов: жесткость, плас-

тичность, упругость, хрупкость, устойчивость к химическому воздействию, способность к пропитыванию жидкими средами, пористость, возможность наложения анастомоза между имплантатом и нервом (прошивание хирургической иглой, проведение лигатуры). Для этого применяли рычажные весы с грузами различной массы, штангенциркуль, жидкие среды (центрифугированная плазма человеческой крови, 0,5% раствор новокаина, нативная человеческая кровь, 3% раствор H₂O₂), раствор пищевого индигокармина для окрашивания прозрачных жидкостей, шовный хирургический материал с нерассасывающейся монофиламентной нитью и атравматической режущей иглой (Пролен 6-0, 45 см).

Объектом исследования служил кадаверный материал: использовалась отпрепарированная поверхностная чувствительная ветвь правого лучевого нерва человека диаметром 2 мм, выделенная на предплечье протяженностью около 12 см, поскольку она наиболее соответствовала диаметру представленных образцов (рис. 2).

Произведено моделирование восстановления целостности поврежденного нерва путем tandemного сшивания ИНП с дистальным и проксимальным фрагментами пересеченного нерва. Вид операции – микрохирургическая, использованы налобная лупа с увеличением ×3,5 и микрохирургический инструментарий.

После послойного ушивания раны оценивались экзогенные характеристики имплантатов и их анастомозов с нервом посредством чрескожной ультразвуковой визуализации в тканях линейным УЗ-датчиком с частотой 7,5 МГц.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследованы три варианта ИНП со следующими размерами: длина и диаметр образцов № 1 (ПКЛ), № 2 (ПКЛ + желатин) и № 3 (ПКЛ + коллаген) со-

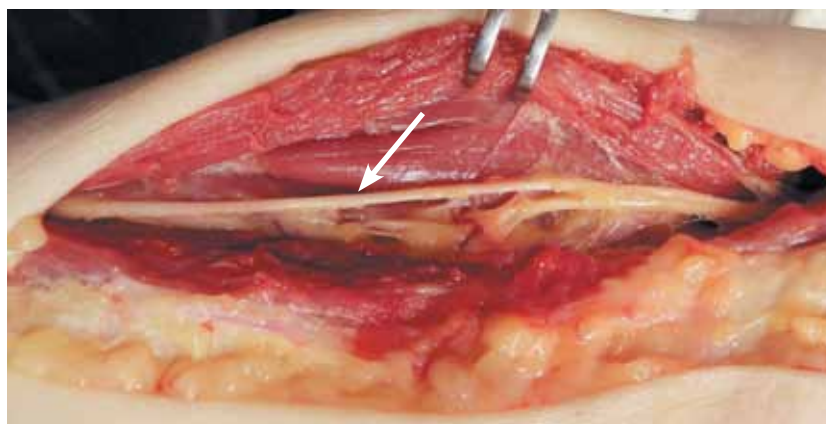


Рис. 2. Поверхностная чувствительная ветвь правого лучевого нерва (указана стрелкой)

Fig. 2. Superficial sensory branch of the right radial nerve (indicated by arrow)

ставили 97,9 и 2,3 мм, 60,4 и 2,5 мм и 49,1 и 3,2 мм соответственно.

Жесткость (на основании тактильных ощущений) образцов в сухом виде уменьшалась в ряду: № 3 > № 2 > № 1. При рассечении образцов скальпелем было отмечено, что в сухом виде они электризуются, налипая на инструмент, первый и третий образцы несколько разволокняются.

Физико-механические характеристики образцов ИНП суммированы в таблице. Как видно из таблицы, наличие желатина в составе нервного кондукта (образец № 2) не влияет на его максимальное удлинение, сопровождается увеличением на 30% модуля Юнга и 2,5-кратным повышением прочности на разрыв по сравнению с образцом № 1 из ПКЛ. В случае присутствия в гибридном материале коллагена (образец № 3) модуль Юнга увеличивается в два раза по сравнению с ИНП из ПКЛ, прочность повышается в 3 раза, а удлинение до разрыва уменьшается на 25%. Таким образом, введение желатина и коллагена приводит к повышению прочности ИНП при одновременном некотором снижении его эластичности, особенно заметном при использовании гибридного материала с коллагеном (образец № 3).

Полученные результаты нашли подтверждение при оценке стойкости (ригидности) образцов к деформационным изменениям. Оценивали деформацию фрагментов образцов длиной 5 мм в сухом виде под воздействием грузов различной массы. Образец № 1 начинал деформироваться под грузом массой 5 г и более, деформация остальных двух происходила под действием грузов массой 20 г (рис. 3). Образцы не были хрупкими под действием физической нагрузки и не крошились при их пересечении скальпелем.

Для определения возможного изменения свойств образцов при взаимодействии с различными биологическими средами и химическими соединениями, встречающимися в ходе операции, их смачивали: 1) в 0,5% растворе новокаина; 2) 3% растворе H_2O_2 ; 3) в нативной человеческой крови; 4) плазме крови человека. Оценивали изменения образцов через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 часа. Все образцы постепенно пропитывались растворами, становясь при этом более эластичными (на основании тактильных ощущений). Лучше всего и быстрее пропитывался в средах образец № 3, являющийся более гидрофильным в сравнении с остальными. Образец № 1 наиболее гидрофобный. Растворения, изменения формы, значимой потери упругости (деформации под собствен-

Таблица

Физико-механические характеристики ИНП
Physical and mechanical characteristics of NGC

ИНП	Модуль Юнга, МПа	Усилие до разрыва, Н	Удлинение до разрыва, %
№ 1 (ПКЛ)	$5,5 \pm 1,1$	$10,9 \pm 1,6$	477 ± 38
№ 2 (ПКЛ + желатин)	$7,8 \pm 2,6$	$24,3 \pm 7,6$	452 ± 32
№ 3 (ПКЛ + коллаген)	$10,5 \pm 3,1$	$33,2 \pm 6,9$	357 ± 47



Рис. 3. Оценка жесткости и упругости (деформация образца № 1 под грузом массой 5 г)

Fig. 3. Assessment of stiffness and elasticity (deformation of sample #1 under a 5 g load)

ным весом) не отмечено ни в одном из исследуемых образцов.

Для создания анастомозов между ИНП и нервом использовали фрагменты образцов длиной 20 мм. Поочередно тандемно подшивали каждый образец с помощью атравматической иглы (Пролен 6-0) к предварительно пересеченной поверхностной чувствительной ветви лучевого нерва (рис. 4). Накладывались эпиневральные швы на нерв, ИНП прошивались на всю толщину. Трудностей с прошиванием не возникло ни в одном из образцов, однако легче всего прошивался образец № 1. При создании анастомоза удобнее осуществлять вкол со стороны эпиневрия, а затем прошивать имплантат на всю его толщину, причем узел лучше оставлять на внешней стороне нервного кондукта во избежание формирования рубцовых изменений в области нервной ткани. После смачивания раствором новокаина образцы было проще подшивать к нерву, т. к. они становились более эластичными.

Проницаемость образцов оценивалась путем заполнения их просвета со стороны невральной части анастомоза водным раствором пищевого индигокармина (рис. 5). После введения красителя отмечена герметичность швов, а проницаемость ИНП зависела от объема введенного раствора. Все образцы через

некоторое время пропускали краситель, наиболее проницаемым являлся образец № 1 из ПКЛ.

Выполнена чрескожная УЗ-визуализация созданных анастомозов после послойного ушивания раны (рис. 6). В ходе исследования были получены следующие данные:

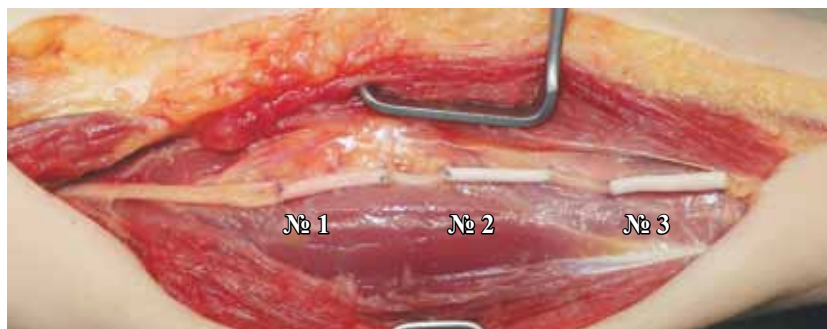


Рис. 4. Тандемные анастомозы между ИНП и поверхностной чувствительной ветвью лучевого нерва

Fig. 4. Tandem anastomoses between the NGC and the superficial sensory branch of the radial nerve

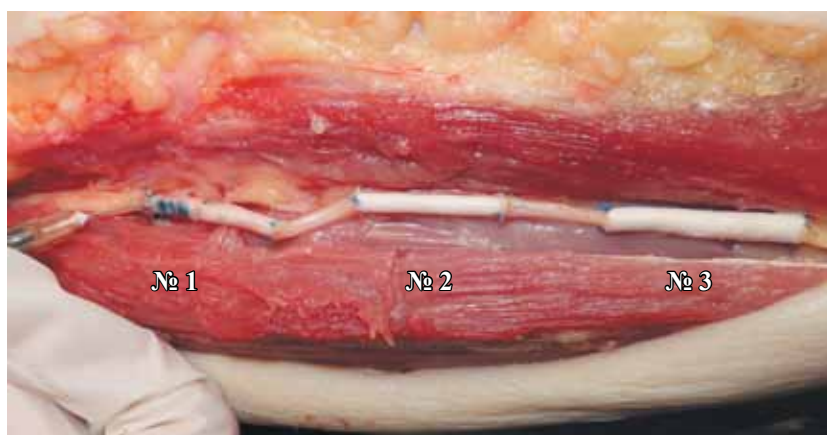


Рис. 5. Введение красителя (водный раствор пищевого индигокармина) в просвет ИНП

Fig. 5. Dye injection (aqueous solution of edible indigo carmine) into the NGC lumen



Рис. 6. Ультразвуковая картина ИНП: а – поперечный срез; б – продольный срез (обозначены стрелками)

Fig. 6. Ultrasound picture of the NGC: а – cross section; б – longitudinal section (indicated by arrows)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы физические и механические свойства ИПП периферических нервов из ПКЛ и гибридных биоматериалов на его основе, а также изучена техническая возможность их хирургического применения для обеспечения направленного роста и восстановления нерва. Образцы нервных кондуитов, состоящие из гибридных материалов, показали свою принципиальную биомеханическую пригодность для использования в хирургической практике с целью устранения дефекта периферических нервов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Маргасов АВ. Актуальные проблемы травмы периферических нервов. *PMЖ*. 2018; 12 (1): 21–24. Margasov AV. Aktual'nye problemy travmy perifericheskikh nervov. *RMZh*. 2018; 12 (1): 21–24.
2. Говенько ФС. Хирургия повреждений периферических нервов. СПб.: Феникс, 2010. 384 с. Goven'ko FS. Hirurgija povrezhdenij perifericheskikh nervov. SPb.: Feniks, 2010. 384.
3. Шоломов ИИ, Киреев СИ, Левченко КК. Состояние нервно-мышечного аппарата у больных с повреждениями ключицы, костей плечевого пояса и проксимального отдела плеча. *Практическая неврология и нейрореабилитация*. 2008; 3: 16–18. Sholomov II, Kireev SI, Levchenko KK. Sostojanie nervno-myshechnogo apparata u bol'nyh s povrezhdenijami kljuchicy, kostej plechevogo pojasa i proksimal'nogo otdela plecha. *Prakticheskaja nevrologija i nejroreabilitacija*. 2008; 3: 16–18.
4. Kuffler DP, Foy C. Restoration of Neurological Function Following Peripheral Nerve Trauma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (5): 1808.
5. Houshyar S, Bhattacharyya A, Shanks R. Peripheral Nerve Conduit: Materials and Structures. *ACS Chemical Neuroscience*. 2019; 16 (11): 52.
6. English AW, Wilhelm JC, Ward PJ. Exercise, neurotrophins, and axon regeneration in the PNS. *Physiology (Bethesda)*. 2014; 29: 437–445.
7. Piao CD, Yang K, Li P, Luo M. Autologous nerve graft repair of different degrees of sciatic nerve defect: stress and displacement at the anastomosis in a three-dimensional finite element simulation model. *Neural regeneration res*. 2015; 10 (5): 804–807.
8. Millesi H, Meisl G, Berger A. Further experience with interfascicular grafting of the median, ulnar, and radial nerves. *J Bone Joint Surg*. 1976; 58 (2): 209–218.
9. 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.
10. Chrzyszcz P, Derbisz K, Suszyński K, Miodoński J, Trybulski R, Lewin-Kowalik J et al. Application of peripheral nerve conduits in clinical practice: a literature review. *Neurol. Neurochir. Pol*. 2018; 52: 427–435.
11. Мирошникова ПК, Люндуп АВ, Бацаленко НП, Крашенинников МЕ, Занг Ю, Фельдман НБ, Береговых ВВ. Перспективные нервные кондуиты для стимуляции регенерации поврежденных периферических нервов. *Вестник РАМН*. 2018; 73 (6): 388–400. Miroshnikova PK, Lyundup AV, Bacalenko NP, Krashenninnikov ME, Zang Yu, Fel'dman NB, Beregovyh VV. Perspektivnyye nervnye konduity dlya stimulyacii regeneracii povrezhdennyh perifericheskikh nervov. *Vestnik RAMN*. 2018; 73 (6): 388–400. doi: 10.15690/vramn1063.
12. Величанская АГ, Абросимов ДА, Бугрова МЛ, Казаков АВ, Погадаева ЕВ, Радаев АМ и др. Реконструкция периферического нерва при использовании биодеградируемого и бионедegradуемого кондуитов в эксперименте. 2020; 12 (5): 48–56. Velichanskaya AG, Abrosimov DA, Bugrova ML, Kazakov AV, Pogadaeva EV, Radaev AM et al. Reconstruction of the rat sciatic nerve by using biodegradable and non-biodegradable conduits. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2020; 12 (5): 48–56. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.05>.
13. Liu D, Mi D, Zhang T, Zhang Y, Yan J, Wang Y et al. Tubulation repair mitigates misdirection of regenerating motor axons across a sciatic nerve gap in rats. *Sci Rep*. 2018; 8: 3443.
14. Du J, Jia X. Engineering nerve guidance conduits with three-dimensional bioprinting technology for long gap peripheral nerve regeneration. *Neural Regen Res*. 2019; 14: 2073.
15. Goulart CO, Pereira Lopes FR, Monte ZO, Dantas SV, Souto A, Oliveira JT et al. Evaluation of biodegradable polymer conduits – poly(l-lactic acid) – for guiding sciatic nerve regeneration in mice. *Methods*. 2016; 99: 28–36.
16. Fornasari BE, Carta G, Gambarotta G, Raimondo S. Natural-Based Biomaterials for Peripheral Nerve Injury Repair. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 16 (8): 554257.
17. Nemets EA, Surguchenko VA, Belov YuV, Xajrullina AI, Sevastianov VI. Porous Tubular Scaffolds for Tissue Engineering Structures of Small Diameter Blood. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2023; 14 (2): 400–407.
18. Федяков АГ, Древаль ОН, Кузнецов АВ, Севастьянов ВИ, Перова НВ, Немец ЕА и др. Экспериментальное обоснование применения гелевого имплантата «Сферо®Гель» и пленочного имплантата «Эласто-ПОБ»® при травме периферической нервной системы в эксперименте. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (4): 75–80. Fedjakov AG, Dreval' ON, Kuznecov AV, Sevast'janov VI, Perova NV, Nemec EA et al. Jeksperimental'noe obosnovanie primeneniya gelevogo implantata «Sfero®Gel» i plenochnogo implantata «JelastoPOB»® pri travme perifericheskoi nervnoj sistemy v jeksperimente. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2009; 11 (4): 75–80.
19. Krarup C, Isben A, Boeckstyns M et al. Effects of a Collagen Nerve Guide Tube in Patients With a Median or Ulnar Nerve Lesion. *American Association for Hand Surgery Annual Meeting*. 2011; 99.
20. Archibald SJ, Shefner J, Krarup C et al. Monkey Median Nerve Repaired by Nerve Graft or Collagen Nerve Guide Tube. *J Neurosci*. 1995; 15 (5): 4109–4123.

Статья поступила в редакцию 06.04.2023 г.
The article was submitted to the journal on 06.04.2023