

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРОТЯЖЕННЫХ ДЕФЕКТОВ НЕРВОВ С ПОМОЩЬЮ КОНДУИТОВ

PROSPECTS FOR DEVELOPMENT OF TECHNOLOGIES FOR RESTORATION OF EXTENDED NERVE DEFECTS WITH USE OF CONDUITS

Тутуров А.О. Tuturov A.O.
Пятин В.Ф. Pyatin V.F.
Сергеев С.М. Sergeev S.M.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова»,

г. Самара, Россия

Samara State Medical University,

Pirogov Samara City Clinical Hospital No.1,

Samara, Russia

Конduit – цилиндрический проводник, используемый для восстановления посттравматических протяженных дефектов нервов путем направления регенерации нервных волокон в его полости от проксимального конца нервного ствола к дистальному.

Цель работы – выявить перспективные направления для дальнейших исследований и определить свойства идеального кондукта.

Материалы. Проанализированы основные исследования в области восстановления нервов с помощью кондуктов, опубликованные с 1891 года по 2017 год, для описания истории развития методов их изготовления и применения. Для четкой структуризации, максимально краткого и информативного изложения полученных данных результаты анализа распределены по четырем направлениям. Каждое из них включает описание определенного свойства идеального кондукта и содержит очерк о наиболее современных технологиях, отражающих суть представленного признака.

Результаты. Большинство исследователей стремятся ускорить регенеративные процессы и увеличить размеры восстанавливаемого диастаза нервных стволов в своих разработках. На современном этапе развития технологий данные проблемы уже нашли свое решение, но условия регенерации нервной ткани всё еще слишком гетерогенны, чтобы создать возможность полного восстановления структуры и функций нервных волокон.

Вывод. В настоящее время стоит больше внимания уделять формированию кондукта и его внутренней среды, максимально приближенных к морфологии и физиологии нерва, путем создания близких аналогов нервной ткани, а не попытками ее замещения.

Ключевые слова: перспективы развития; повреждение нерва; кондукты; аксоногенез.

A conduit is a cylindrical conductor used to restore post-traumatic extended nerve defects by directing the regeneration of nerve fibers into its cavity from the proximal end of the nerve trunk to the distal one.

Objective – to identify the promising directions for further research and determine the properties of the ideal conduit.

Materials. The analysis included the main studies of nerve repair with use of conduits, published from 1891 to 2017, to describe the history of the development of methods for their manufacture and application. For a clear structuring and the shortest and most informative presentation of the data, the results of the analysis were divided into four areas. Each of them includes a description of a certain property of the ideal conduit and contains an essay on the most modern technologies that reflect the essence of the presented trait.

Results. In their works, most researchers seek to accelerate the regenerative processes and increase the size of the restored diastase of nerve trunks. At the present stage of technology development, these problems have already been solved, but the conditions for the regeneration of neural tissue are still too heterogeneous to allow the complete reconstruction of the structure and physiology of nerve fibers.

Conclusion. Currently, it is worth paying more attention to the formation of the conduit and its internal environment, with maximal closeness to the morphology and physiology of the nerve by means of creating the similar analogues of the nervous tissue, but not by means of attempts to replace it.

Key words: development prospects; nerve damage; conduits; axonogenesis.

Несмотря на успехи в микрохирургической технике и изучении патофизиологических механизмов, восстановление периферических нервов продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем травматологии и нейрохирургии. Часто к повреждениям нервных стволов приводят

такие заболевания, как синдром Гийена-Барре, злокачественные опухоли. Первое же место в этиологии занимают механические травмы [1-6].

Периферические нервы имеют регенеративные свойства, которые способствуют самопроизвольному росту и созданию благоприятных

условий для восстановления [7]. Несмотря на это, степень реиннервации зависит от многих факторов: размеров диастаза между пересеченными концами, наличия рваной раны нерва, промедления в предоперационном периоде и выбора необходимой хирургической манипуляции при лечении [8].

Долгое время «золотым стандартом» восстановления протяженных дефектов периферических нервных стволов считалась трансплантация аутологичного участка нерва. Данная методика в настоящее время оказалась подвержена критике с точки зрения отдаленных результатов. Часто происходило образование невром в местах диастаза, замещенного трансплантатом, частичная или полная потеря чувствительности, повышалась вероятность ротации пучков нервных волокон в различных плоскостях. В то же время к существенным недостаткам аутотрансплантации относится потребность в дополнительной операции и ограниченный выбор для забора тканей [9].

Результаты анализа перечисленных недостатков поспособствовали началу поиска альтернативных методов лечения. В последнее время особое развитие получила методика замещения посттравматического диастаза кондуитом. Вначале они представляли собой участок плечевой артерии [O. Vunger 1891], затем – аутовены [Wrede 1909]. Тем не менее, их сопровождал также ряд недостатков: ограничение при подборе необходимого диаметра, отсутствие подходящих доноров сосудов, спад венозной стенки во время регенерации и другие [10]. Для устранения перечисленных проблем было изменено направление поиска необходимого кондуита, что привело к созданию искусственных проводников [11].

С целью формирования уточненной концепции исследования подходящих материалов и форм для производства были выдвинуты требования к идеальному кондуиту [12]. Наиболее актуальны из них сейчас способность к биосовместимости и биоразлаганию, а также легкость изготовления и применения.

В последние два года исследователи сконцентрировались на новой цели: восстановление протяженных дефектов нервных стволов при тотальном повреждении, характеризующемся нарушением целостности нерва, посттравматический диастаз которого превышает 3 см. Долгое время считалось, что восстановление подобных травм яв-

ляется невыполнимой задачей, так как невозможно добиться точного сопоставления нервных волокон. По этой причине могло произойти врастание чувствительных аксонов в двигательные пути с последующей потерей функций всего нервного ствола [13].

В обзоре проанализированы особенности технологий и результаты их применения с целью определения ключевых направлений и выявления перспектив для дальнейших исследований.

Ключевые направления исследований

Известна классификация методов пластики нервов с помощью различных трансплантатов, которая включает в себя три группы:

1. Аутотрансплантация нерва.
2. Аутотрансплантация тканей для создания направления регенерации нерва.
3. Создание искусственных проводников и(или) ксенотрансплантатов для направления регенерации нерва [14].

Представленная классификация также демонстрирует этапы развития технологии восстановления протяженных дефектов нервов с помощью кондуитов. Действительно, для замены метода аутотрансплантации были разработаны варианты направления регенераторных процессов нервной ткани через костно-мышечные каналы, артерии и вены. Только после второго этапа развития технологий восстановления нервов исследователи сконцентрировались на создании искусственных кондуитов. Проводники в том виде, в котором они представлены сейчас, начали создаваться лишь в конце XX века.

Проводя анализ современных исследований восстановления нервов с помощью кондуитов, мы пришли к выводу, что все методики усовершенствования кондуитов формируются по четырем основным направлениям:

1. Изучение влияния окружающих факторов на регенерацию в нервном проводнике и на процессы его жизнеспособности.
2. Разработка идеального проводника, для которого будут характерны следующие свойства: прове-

дение нервного импульса, биоразлагаемость, биосовместимость с нервной тканью, механическая прочность, диффузия питательных веществ, направленный рост в отдельности каждого нервного волокна.

3. Создание оптимальных условий для регенерации нервного ствола посредством внутренней среды, имеющей жидкостную или иную структуру, стимулирующей рост нервных волокон, их трофику, а также препятствующей образованию невром.
4. Восстановление посттравматических дефектов черепно-мозговых нервов и изучение их регенераторного потенциала за счет применения технологий, стимулирующих реиннервацию спинномозговых.

Подобная классификация удобна для целенаправленного начала исследований, так как позволяет сразу же сконцентрироваться на изучении определенной области данного метода восстановления нервов. Можно рассматривать каждую методику по пунктам, представленным выше, что, в свою очередь, упрощает задачу выявления недостатков технологий и поиска дальнейших перспектив.

Стоит отметить, что, на наш взгляд, такие направления, как снижение вероятности травмы окружающих тканей при установке и использовании кондуита или его надежная фиксация к нерву, не столь существенны. Они достаточно индивидуальны и зависят от решения вопросов оперативного доступа, выбора хирургической техники и особенностей посттравматического состояния нервного ствола.

Влияние окружающих факторов на регенерацию нерва в кондуите

Некоторые исследователи прошлого века [Kosaka M., 1990; Kakinoki R. et al., 1998] сделали существенный вклад в формирование нового свойства идеального проводника. Своей работой они указывали на важность сообщения кондуита с кровеносными сосудами. Во время проведения оперативного вмешательства хирурги выделяли артерию вблизи поврежден-

ного нерва и помещали ее в щель стенки силиконового кондуита. Далее канал с артерией закрывали тем же материалом и данную установку вшивали в промежуток между пересеченными концами нерва. Настоящая процедура обеспечивала не только направление роста нервной ткани, но и снабжение питательными веществами нервных волокон в полости проводника.

Итогом работы стало получение вывода, что сосуды внутри стенки проводника позволят аксонам регенерировать на большее расстояние, но не смогут увеличить их число или диаметр. Следовательно, данный конduit может использоваться для регенерации нервов при диастазе, не превышающим критическую длину восстановления не васкуляризованными кондуитами [15]. Целью представленной процедуры является ускорение реиннервации, а не попытки репарации нерва с большим диастазом.

Васкуляризованная стенка кондуита — очень ценное свойство для идеального проводника, которое оказалось упущенным в настоящее время.

Понятие об «идеальном кондуите»

Говоря об искусственном проводнике, направляющем регенерацию нервных стволов, необходимо указать на его преимущества и возможности, несвойственные аутотрансплантату. Во-первых, структура кондуита обладает селективностью, что предотвращает попадание рубцовой ткани в его полость, но позволяет кислороду и питательным веществам проникать внутрь. Во-вторых, гибкость и эластичность кондуита позволяют избежать компрессии нерва, которая часто вызывает послеоперационные осложнения [16, 17]. В-третьих, биосовместимость и биоразлагаемость материала проводника положительно влияют на состояние нерва после хирургической операции и способствуют ускорению регенерации нерва [18].

Многие экспериментальные исследования [Lundborg et al.] доказали, что регенерация поврежденного нерва на протяжении 3-5 мм возможна с приемлемым восста-

новлением не только структуры нервной ткани, но и ее функциональной составляющей. В целом данный результат можно сравнить с регенерацией нервного ствола после применения обычных микрохирургических манипуляций. Но если данный тип кондуитов использовать при более крупных диастазах, то они могут стать вредны из-за токсичности и/или тенденции к спаду [19, 20]. Если же стенка проводника слишком толстая, то при условии, что она биоразлагаема, ее распад будет слишком медленным, что, соответственно, увеличивает вероятность возможного патологического влияния как инородного тела. Тонкая стенка больше склонна к ранней деградации, снижению влияния патологических процессов, направленных на нерв. Для решения данной дилеммы были выбраны идеальные пропорции кондуита: диаметр должен быть равен 1,5 мм, а толщина стенки — около 0,3 мм [21].

Идеальному проводнику, как указано выше, нужно постараться придать способность к проведению нервного импульса с целью одновременного восстановления не только структуры, но и функций нервного ствола [22]. Альтернативное свойство демонстрирует стимуляция регенерации нерва внутри кондуита с помощью постоянного тока, проходящего через полимерные композиты. Сравнивались три опытные группы. Первая была представлена проводником, содержащим микропровода для проведения сеансов электростимуляции (ЭС), вторая — кондуитом, не имеющим контакта с электродами, а третья — аутологичной вставкой участка нерва. ЭС составляла потенциал 100 мВ, направленный через микропровода, проведенные внутрь кондуита через поверхность кожи. Сеансы стимуляции проводились под наркозом в течение 1 часа через 1, 3, 5 и 7 дней после вшивания трансплантата. Далее программа ЭС была закончена.

В результате исследователи доказали, что их методика с использованием постоянного тока по большинству показателей аналогична восстановлению нерва при вшивании аутотрансплантата. При

сравнении результатов с обычным кондуитом выявлялось значительное преимущество ЭС-трубки. Толщина миелиновой оболочки была значительно выше ($0,51 \pm 0,08$ мкм против $0,36 \pm 0,11$ мкм); также закономерно, что общее количество миелиновых волокон и их диаметры были значительно больше в ЭС-группе [23].

Структура стенки кондуита — достаточно вариабельная единица. Анализируя материалы, из которых формируют цилиндрические проводники, можно отметить, что они чаще всего имеют жесткую структуру, например, полиэтиленгликоль. Используя его физические свойства, исследователи с помощью микростереолитографии сумели добавить к его внутренней стенке множество продольных насечек, которые способствуют частично направленному росту нервных волокон [24]. Ryan A. Korpes и др. выдвинули свою методику создания насечек на внутренней поверхности кондуита. Исследование включало в себя нанесение «термальных рисунков» на стенку проводника, которые, в соответствии с предыдущими работами [25], влияют на повышение качества роста нервных волокон в пределах установленного кондуита. В результате 92,3 % клеток, расположенных в микроканалах, окрасились положительно для белка S-100, что указывает на миграцию клеток Шванна в созданные щели кондуита. Скорость роста нейрита внутри проводника с насечками в 1,8-1,9 раз выше, а длина в 2,4-3,4 раза больше, чем внутри кондуита с гладкой стенкой.

Главным итогом работы стало подтверждение важного свойства для идеального кондуита: проводник должен содержать микроканалы для точного сопоставления нервных волокон [26].

Каждый искусственный конduit имеет как минимум один существенный недостаток: необходимость в изготовлении. В отдельных разработках только на синтез материала уходит несколько недель. С целью решения данной проблемы была проведена серия опытов с проводником, выполненным из внеклеточного матриксомочевого пузыря (ВММП) свиного происхождения.

Размер сформированного диастаза был равен 10 мм. Методом сравнения с аутотрансплантатом были получены результаты, свидетельствующие о том, что свиной кондуит, по крайней мере, аналогичен действию аутологичной нервной вставки. При этом движения стопы в группе ВММП были активнее через 4 недели, а через 6 недель чувствительные аксоны наблюдались в большем количестве в данном кондуите (455 ± 31 против 140 ± 34) и дистальнее него (253 ± 27 против 77 ± 14) по сравнению с группой аутотрансплантата.

Таким образом, было выявлено, что представленный матрикс каким-то образом стимулировал рост сенсорных волокон. По мнению исследователей, этому благоприятствуют структурные белки (т.е. ламинин, фибронектин, коллаген), которые присутствуют в ВММП [27].

С одной стороны, методика сокращает предоперационную подготовку, как отмечают авторы [L. Nguyen et al.], но, с другой стороны, технология ВММП-кондуита требует постоянного наличия данного материала в стационаре и определенных условий содержания.

Конечно же, многие исследования имеют пограничное положение, если рассматривать их исключительно в классификации, приведенной выше. Для этого она и была пояснена дополнительными критериями. Примером подобной двусторонне направленной работы является технология восстановления нерва с применением макросетчатых электродов. Интраоперационно микропровода были проложены под проксимальной мускулатурой и помещены в подкожный карман на спине животного. В результате проникающие сквозь стенку кондуита электроды с радиальным разветвлением от центра к периферии не только стимулировали рост нервных волокон, но и направляли их промежутками между собой [28]. Стоит отметить, что ходьба животного улучшилась в течение 3-месячного периода после операции. Репрезентативные участки отслеживания нижних конечностей показали прогрессирующее увели-

чение расправления пальцев стопы и уменьшение длины отпечатков в сравнении раннего послеоперационного периода с поздним.

Последние исследования демонстрировали один из возможных способов использования аргинил-глицил-аспарагиновой кислоты (RGD). Данный пептид можно применять как внутреннее покрытие кондуита для стимуляции регенераторных процессов. Присутствие RGD-покрытия на ранней стадии регенерации периферических нервов обеспечивает активацию шванновских клеток, что улучшает их привязанность к проводнику и развитие. С этой же точки зрения интересен бета-трикальцийфосфат (β -TCP), который нетоксичен и обладает высокой пористостью [29].

Получаемые из данных веществ покрытия можно рассматривать как замену внутренней среды кондуита.

Внутренняя среда кондуита

Другим вариантом оптимизации роста нервных волокон является использование сгруппированных матриц/частиц нейротрофических факторов в биоразлагаемых микросферах. На данный момент известны разработки, включающие нанотехнологии, медленное высвобождение факторов роста [30] и высев шванновских или стволовых клеток. Тем не менее, успешность данных работ находится под сомнением, так как они несут в себе потенциальную опасность. Несколько опытных групп сообщили о том, что стволовые клетки могут находить сходство с раковыми клетками и экспресс-маркерами, которые находятся во многих человеческих и мышинных онкогенных моделях [31, 32].

Перспективным считается применение различных факторов роста нерва [33-35]. Например, использование желатиновых микросфер с BDNF-фактором в желатин-метакриламидном гидрогеле, помещенных в двуслойный кондуит из коллагена [36]. Оценивая данную систему, можно сразу отметить множество положительных свойств: биоразлагаемый кондуит, потенциально изготовленный из аутологичных тканей, хорошо рас-

считанная внутренняя среда, не требующая подпитки извне. Единственное, что может негативно влиять на полное структурно-функциональное восстановление нерва при использовании методики, это отсутствие тканевого родства между нервной тканью и данным кондуитом. Конечно же, он играет лишь роль направляющего канала и не будет после распада оказывать никакого воздействия на нерв, но регенерация должна происходить в максимально идентичных условиях. Нужны дальнейшие поиски подходящего материала, поскольку на современном этапе еще не все способы были применены для восстановления протяженных дефектов нервных стволов.

Исследование паутины пауков семейства «нефилид» помогло создать новый тип кондуита. Полученный шелк с использованием внутриканальной системы наведения нервных волокон на крупных промежутках до 15 см смог стать вполне адекватной технологией для реконструкции нерва [37]. Многие кондуиты при восстановлении тотальных повреждений нервов утрачивают все свои положительные качества. Безусловно, были отмечены многие проводники, удовлетворительно справляющиеся с восстановлением утраченной целостности на коротких промежутках до 2-3 см, но еще ни один не сумел существенно повлиять на нервный дефект крупнее [38-40]. Кроме того, что кондуит из шелка способен восстановить тотальное повреждение нерва, он является биоразлагаемым с течением времени и, что еще важнее, практически биосовместимым с нервной тканью. Но затраты времени на изготовление проводника и подбор его необходимого диаметра к травмированному нервному стволу заставляют по-другому взглянуть на постановку дальнейших задач и методов их решения.

Травмы черепно-мозговых нервов

В последнее время все чаще стали проводиться исследования, направленные на восстановление черепно-мозговых нервов. В основном особого внимания удостоена VII пара, которая часто

поддается патологическому влиянию со стороны многих факторов. Серьезное повреждение данного нерва неминуемо приводит к его периферическому параличу. В 2009 году исследователи [Tan et al.] смогли успешно восстановить лицевой нерв за 8 недель при диастазе 10 мм. Другие же результаты в основном свидетельствовали о каких-либо доработках или существенных фактах, влияющих на успешность реиннервации VII пары [11, 41, 42].

В настоящее время особого интереса удостоена система анастомозирования лицевого нерва с подъязычным по типу конец-в-бок [Yamamoto Y et al., 2007]. Пытаясь избежать типичных осложнений нейрографии, исследователи решили применить технологию тубулирования нервного ствола с целью его регенерации. Использовался конduit для совместного действия регенераторных процессов нервов, идущих перпендикулярно друг другу. В данном случае силиконовый проводник швился с одной стороны с концом лицевого нерва, а с другой – с отверстием в эпинеуральной оболочке подъязычного нерва. В заключительной фазе опытов была проведена электростимуляция реиннервированных ветвей. Для оценки результатов данная методика сравнивалась с восстановлением нерва после вшивания аутотрансплантата по типу конец-в-бок. Наблюдались слабо выраженные различия в длительности ответа мышц из группы аутологичной вставки и силиконового проводника ($0,89 \pm 0,63$ мс и $1,08 \pm 0,30$ мс соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют об успешной апробации конduitной системы по типу конец-в-бок, а также о возможном применении данной технологии на других черепно-мозговых нервах [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение направления исследований по развитию наиболее перспективной отрасли восстановительной медицины очень актуально. Большинство исследовательских групп сосредоточены на ускорении регенеративных процессов и увеличении расстояния восстанавливаемого диастаза, хотя по большей части данные задачи уже нашли свое решение.

В настоящее время стоит больше внимания уделять формированию кондукта и его внутренней среды, максимально приближенных к

морфологии и физиологии нерва, путем создания близких аналогов нервной ткани, а не попытками ее замещения. Теперь конduit должен сочетать в себе максимальное количество следующих свойств: быстрое изготовление, сохранение васкуляризации, биоразлагаемость или гомологичность к нервной ткани, наличие направляющих насечек внутренней стенки или микроканалов в его полости, способность к диффузии питательных веществ, способность к проведению нервного импульса. Внутренняя среда должна быть гомологична нервной и сочетать в себе необходимые вещества для ее развития, которые в норме способствуют регенерации и росту нейритов. К ним могут относиться естественные среды и элементы организма, например, аутентичная цереброспинальная жидкость, шванновские клетки, нейротрофические факторы и другие.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology*. 2012; 11(6): 521-534. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0
2. Esquenazi Y, Park SH, Kline D.G., Kim DH. Surgical management and outcome of iatrogenic radial nerve injection injuries. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016; 142: 98-103. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.01.014
3. Isaacs J, Browne T. Overcoming short gaps in peripheral nerve repair: conduits and human acellular nerve allograft. *Hand (N Y)*. 2014; 9(2): 131-137. DOI: 10.1007/s11552-014-9601-6
4. Nishioka K., Fujimaki M., Kanai K., Ishiguro Y, Nakazato T, Tanaka R, et al. Demyelinating peripheral neuropathy due to renal cell carcinoma. *Intern Med*. 2017; 56(1): 101-104. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7578
5. Saadat S, Eslami V, Rahimi-Movaghar V. The incidence of peripheral nerve injury in trauma patients in Iran. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011; 17(6): 539-544. DOI:10.5505/tjtes.2011.75735
6. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PAI. Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10(8): 469-482. DOI:10.1038/nrneurol.2014.121
7. Hao Y, Collins C. Intrinsic mechanisms for axon regeneration: insights from injured axons in *Drosophila*. *Curr Opin Genet Dev*. 2017; 44: 84-91. DOI: 10.1016/j.gde.2017.01.009
8. Scheib J, Hoke A. Advances in peripheral nerve regeneration. *Nature Reviews Neurology*. 2013; 9(12): 668-676. DOI:10.1038/nrneurol.2013.227
9. Bhangra KS, Busuttill F, Phillips JB, Rahim AA. Using stem cells to grow artificial tissue for peripheral nerve repair. *Stem Cells International*. 2016; 1-18. DOI: 10.1155/2016/7502178
10. Lin MY, Manzano G, Gupta R. Nerve allografts and conduits in peripheral nerve repair. *Hand Clinics*. 2013; 29(3): 331-348. DOI: 10.1016/j.hcl.2013.04.003
11. Gaudin R, Knipfer C, Henningsen A, Smeets R, Heiland M, Hadlock T. Approaches to peripheral nerve repair: generations of biomaterial conduits yielding to replacing autologous nerve grafts in craniomaxillofacial surgery. *BioMed Research International*. 2016; 1-18. DOI: 10.1155/2016/3856262
12. Arslantunali D, Dursun T, Yucel D, Hasirci N, et al. Peripheral nerve conduits: technology update. *Medical Devices (Auckl)*. 2014; 7: 405-424. DOI: 10.2147/medr.s59124
13. Sergeev SM. Elimination of sciatic nerve diastase with autovenous implant and stimulation of axonogenesis. *Morphology*. 2006; 5: 80. Russian (Сергеев С.М. Устранение диастаза седалищного нерва с помощью аутовенозного имплантата и стимуляции аксоногенеза // Морфология. 2006. № 5. С. 80.)
14. Tuturov AO. Current trends in the restoration of extended defects of nerves. Advancement of technologies of using the regenerative potential to nerve fibers, their nature, advantages and

- disadvantages. *International Student Scientific Herald*. 2017; 1: 10-10. Russian (Тутуров А.О. Современные тенденции в восстановлении протяжённых дефектов нервов. Развитие технологий использования регенераторного потенциала нервных волокон, их сущность, недостатки и преимущества // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 1. С. 10-10.)
15. Kakinoki R., Nishijima N., Ueba Y, Oka M, Yamamuro T, Nakamura T. Nerve regeneration over a 25 mm gap in rat sciatic nerves using tubes containing blood vessels: the possibility of clinical application. *International Orthopaedics*. 1997; 21(5): 332-336. DOI: 10.1007/s002640050179
 16. Bale R. Ganglion block: when and how? *Der Radiologe*. 2015; 55(10): 886-895.
 17. Canty A J, Huang L, Jackson JS, Little GE, Knott G, Maco B, et al. In-vivo single neuron axotomy triggers axon regeneration to restore synaptic density in specific cortical circuits. *Nat Commun*. 2013; 4: 2038. DOI: 10.1038/ncomms3038
 18. Kim JI, Hwang TI, Aguilar LE, Park CH, Kim CS. A controlled design of aligned and random nanofibers for 3D bi-functionalized nerve conduits fabricated via a novel electrospinning set-up. *Scientific Reports*. 2016; 6: 23761. DOI: 10.1038/srep23761
 19. Berrocal YA, Almeida VW, Levi AD. Limitations of nerve repair of segmental defects using acellular conduits. *J. Neurosurg*. 2013; 119(3): 733-738. DOI: 10.3171/2013.4.jns121938
 20. Wu R, Wang L, Chen F, Huang Y, Shi J, Zhu X, et al. Evaluation of artificial nerve conduit and autografts in peripheral nerve repair in the rat model of sciatic nerve injury. *Neurol Res*. 2016; 38(5): 461-466. DOI:10.1080/01616412.2016.1181346
 21. Deumens R, Bozkurt A, Brook GA. US Food and Drug Administration/Conformit Europe-approved absorbable nerve conduits for clinical repair of peripheral and cranial nerves. *Commentary Annals of Plastic Surgery*. 2010; 65(3): 371.
 22. Nguyen HT, Sapp S, Wei C, Chow JK, Nguyen A, Coursen J, et al. Electric field stimulation through a biodegradable polypyrrole-co-polycaprolactone substrate enhances neural cell growth. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2014; 102(8): 2554-2564. DOI: 10.1002/jbm.a.34925
 23. Song J, Sun B, Liu S, Chen W, Zhang Y, Wang C, et al. Polymerizing pyrrole coated poly (l-lactic acid-co-ε-caprolactone) (PLCL) conductive nanofibrous conduit combined with electric stimulation for long-range peripheral Nerve. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2016; 9: 117. DOI:10.3389/fnmol.2016.00117
 24. Pateman CJ, Harding AJ, Glen A, Taylor CS, Christmas CR, Robinson PP, et al. Nerve guides manufactured from photocurable polymers to aid peripheral nerve repair. *Biomaterials*. 2015; 49: 77-89. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.01.055
 25. Hoffman-Kim D, Mitchel JA, Bellamkonda RV. Topography, cell response, and nerve regeneration. *Annu Rev Biomed Eng*. 2010; 12(1): 203-231. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-070909-105351
 26. Koppes RA, Park S, Hood T, Jia X, Abdolrahim Poorheravi N, et al. Thermally drawn fibers as nerve guidance scaffolds. *Biomaterials*. 2016; 81: 27-35. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.063
 27. Nguyen L, Afshari A, Pollins AC, Cardwell N, Shack RB, Thayer WP. Porcine derived urinary bladder matrix conduits as a novel scaffold for peripheral nerve regeneration. *PRS Global Open*. 2016; 4(95): 219-220. DOI: 10.1097/01.gox.0000503191.46178.8b
 28. Macewan MR, Zellmer ER, Wheeler JJ, Burton H, Moran DW. Regenerated sciatic nerve axons stimulated through a chronically implanted macro-sieve electrode. *Frontiers in Neuroscience*. 2016; 10: 557. DOI: 10.3389/fnins.2016.00557
 29. Li BB, Yin YX, Yan QJ, Wang XY, Li SP. A novel bioactive nerve conduit for the repair of peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2016; 11(1): 150-155. DOI: 10.4103/1673-5374.175062
 30. De Boer R, Knight AM, Borntraeger A, Hébert-Blouin MN, Spinner RJ, Malessy MJ, 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
 31. Kimand J, Orkin S H. Embryonic stem cell-specific signatures in cancer: Insights into genomic regulatory networks and implications for medicine. *Genome Med*. 2011; 3(11): 75. DOI: 10.1186/gm291
 32. Mathieu J, Zhang Z, Zhou W, Wang AJ, Heddleston JM, Pina CM, et al. HIF induces human embryonic stem cell markers in cancer cells. *Cancer Research*. 2011; 71(13): 4640-4652. DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-3320
 33. Madduri S, Feldman K, Tervoort T, Papaloizos M, Gander B. Collagen nerve conduits releasing the neurotrophic factors GDNF and NGF. *Journal of Controlled Release*. 2010; 143(2): 168-174. DOI:10.1016/j.jconrel.2009.12.017
 34. Madduri S, Papaloizos M, Gander B. Synergistic effect of GDNF and NGF on axonal branching and elongation in vitro. *Neuroscience Research*. 2009; 65(1): 88-97. DOI: 10.1016/j.neures.2009.06.003
 35. Xiao N, Le Q. Neurotrophic factors and their potential applications in tissue regeneration. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016; 64(2):89-99. DOI: 10.1007/s00005-015-0376-4
 36. Zhuang H, Bu S, Hua L, Darabi MA, Cao X, Xing M. Gelatin-methacrylamide gel loaded with microspheres to deliver GDNF in bilayer collagen conduit promoting sciatic nerve growth. *International Journal of Nanomedicine*. 2016; 11: 1383-1394. DOI:10.2147/ijn.s96324
 37. Radtke C. Natural occurring silks and their analogues as materials for nerve conduits. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(10): 1754. DOI:10.3390/ijms17101754
 38. Boeckstyns ME, Sørensen AI, Viřeta JF, Rosén B, Navarro X, Archibald SJ, et al. Collagen conduit versus microsurgical neurorrhaphy: 2-year follow-up of a prospective, blinded clinical and electrophysiological multicenter randomized, controlled trial. *Hand Surg Am*. 2013; 38(12): 2405-2411. DOI: 10.1016/j.jhsa.2013.09.038
 39. 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
 40. Moore AM, Kasukurthi R, Magill CK, Farhadi HF, Borschel GH, Mackinnon SE. Limitations of conduits in peripheral nerve repairs. *Hand*. 2009; 4(2): 180-186. DOI: 10.1007/s11552-008-9158-3
 41. Cui Y, Lu C, Meng D, Xiao Z, Hou X, Ding W, et al. Collagen scaffolds modified with CNTF and bFGF promote facial nerve regeneration in minipigs. *Biomaterials*. 2014; 35(27): 7819-7827. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.065
 42. Matsumine H, Sasaki R, Yamato M, Okano T, Sakurai H. A polylactic acid non-woven nerve conduit for facial nerve regeneration in rats. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2012; 8(6): 454-462. DOI: 10.1002/term.1540
 43. Niimi Y, Matsumine H, Takeuchi Y, Sasaki R, Watanabe Y, et al. Effectively axonal-supercharged interpositional jump-graft with an artificial nerve conduit for rat facial nerve paralysis. *PRS Global Open*. 2015; 3(6): e416. DOI: 10.1097/gox.0000000000000397

Сведения об авторах:

Тутуров А.О., студент ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия.

Пятин В.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия.

Сергеев С.М., к.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением № 5, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», главный вертебролог Самарской области, г. Самара, Россия.

Адрес для переписки:

Тутуров А.О., ул. Дачная, 28-106, г. Самара, Россия, 443013

Тел: +7 (927) 738-57-73

E-mail: atneuro@yandex.ru

Information about authors:

Tuturov A.O., student, Samara State Medical University, Samara, Russia.

Pyatin V.F., MD, PhD, professor, chief of physiology department, Samara State Medical University, Samara, Russia.

Sergeev S.M., candidate of medical science, chief of neurosurgery unit No.5, Pirogov Samara City Clinical Hospital No.1, chief vertebrologist of Samara region, Samara, Russia.

Address for correspondence:

Tuturov A.O., Dachnaya St., 28-106, Samara, Russia, 443013

Tel: +7 (927) 738-57-73

E-mail: atneuro@yandex.ru

