

РЕКОНСТРУКЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО И БИОНЕДЕГРАДИРУЕМОГО КОНДУИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

DOI: 10.17691/stm2020.12.5.05

УДК 612.81:616–003.725–092.4

Поступила 24.08.2020 г.

- © **А.Г. Величанская**, к.б.н., доцент кафедры гистологии с цитологией и эмбриологией¹;
Д.А. Абросимов, к.б.н., старший преподаватель кафедры гистологии с цитологией и эмбриологией¹;
М.Л. Бугрова, д.б.н., доцент, зав. отделом электронной микроскопии ЦНИЛ¹;
А.В. Казаков, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Клиники кардиологии, ангиологии и интенсивной терапии²;
Е.В. Погадаева, старший лаборант кафедры гистологии с цитологией и эмбриологией¹;
А.М. Радаев, к.м.н., доцент кафедры гистологии с цитологией и эмбриологией¹;
Н.В. Благова, к.б.н., старший преподаватель кафедры гистологии с цитологией и эмбриологией¹;
Т.И. Васягина, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии ЦНИЛ¹;
И.Л. Ермолин, д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии с цитологией и эмбриологией¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

²Saarland University, Saarbrücken Campus 66123 Saarbrücken, Germany

Цель исследования — изучить влияние кондуитов — нерезорбируемого из Реперена и резорбируемого фибринового из Тиссукола — на регенерацию седалищного нерва крысы в условиях диастаза его культей.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах-самцах репродуктивного возраста (n=14). Животные были разделены на три группы: 1-я — интактные (n=5) — исследована морфология седалищного нерва в области планируемой пластики; 2-я — (n=4) пластика нерва выполнена кондуитом из нерезорбируемого материала Реперена; 3-я (n=5) — пластика осуществлена кондуитом из резорбируемого материала Тиссукола. Животных наркотизировали изофлураном. После полной перерезки седалищного нерва на уровне средней трети бедра его культы вставляли в кондуит с внутренним диаметром 2 мм и длиной 10 мм, заполненный физиологическим раствором. Диастаз в 5 мм создавали путем разведения концов нерва и закрепления эпиневрия за края трубки узловыми швами с помощью полипропиленовой мононити 8/0. Выполняли тотальный подсчет миелиновых нервных волокон в области пластики (тубулирования) в дистальной части нерва и определяли особенности формирования соединительнотканых оболочек через 14 нед после травмы.

Результаты. Исследованы структурные особенности седалищного нерва в области тубулирования с использованием для его реконструкции резорбируемого и нерезорбируемого кондуитов. При применении обоих видов кондуитов выявлена стереотипность количества нервных волокон в дистальной части восстановленного нерва и клинических показателей, приближенных к норме.

Заключение. Полученные результаты позволяют считать кондуит из нерезорбируемого материала Реперена перспективным для нейропластики наряду с резорбируемым кондуитом из Тиссукола.

Ключевые слова: периферический нерв; регенерация нерва; кондуит для пластики нерва; Реперен; Tissucol Kit.

Как цитировать: Velichanskaya A.G., Abrosimov D.A., Bugrova M.L., Kazakov A.V., Pogadaeva E.V., Radaev A.M., Blagova N.V., Vasyagina T.I., Ermolin I.L. 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>

Для контактов: Величанская Анна Генриховна, e-mail: velichanskaya@yandex.ru

Reconstruction of the Rat Sciatic Nerve by Using Biodegradable and Non-Biodegradable Conduits

A.G. Velichanskaya, PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology, and Embryology¹;

D.A. Abrosimov, PhD, Senior Lecturer, Department of Histology, Cytology, and Embryology¹;

M.L. Bugrova, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Electron Microscopy, Central Research Laboratory¹;

A.V. Kazakov, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory, Clinic of Cardiology, Angiology, and Intensive Care²;

E.V. Pogadaeva, Senior Laboratory Assistant, Department of Histology, Cytology, and Embryology¹;

A.M. Radaev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology, and Embryology¹;

N.V. Blagova, PhD, Senior Lecturer, Department of Histology Cytology, and Embryology¹;

T.I. Vasyagina, Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, Central Research Laboratory¹;

I.L. Ermolin, DSc, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, and Embryology¹

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Saarland University, Saarbrücken Campus, Saarbrücken, 66123, Germany

The aim of the study was to compare two types of conduits made of either non-resorbable Reperen or resorbable Tissucol for their effects on the regeneration of the rat sciatic nerve under conditions of stump diastasis.

Materials and Methods. The experiments were carried out using outbred white male rats of the reproductive age (n=14). The animals were divided into three groups: group 1, intact (n=5), used for studying the morphology of the sciatic nerve; group 2 (n=4) — nerve plastic surgery was performed using a conduit made of non-resorbable Reperen; group 3 (n=5) — surgery was performed using a conduit made of resorbable Tissucol. The animals were anesthetized with isoflurane. After a complete transection of the sciatic nerve in the middle third of the thigh, its stumps were inserted into a conduit of an internal diameter of 2 mm and a length of 10 mm, filled with saline. Diastasis of 5 mm in length was created by spreading the nerve ends and securing the epineurium to the tube edges with 8/0 polypropylene sutures. A total count of myelinated nerve fibers was performed in the area of repair (tubulation) and the distal part of the nerve; the formation of connective tissue sheaths was assessed 14 weeks after the operation.

Results. According to the morphological assessment, both types of conduits (resorbable and non-resorbable) caused the similar number of fibers to restore in the distal part of the repaired nerve; clinical characteristics of the animals in both groups were close to each other and to the norm.

Conclusion. The results allow us to consider the conduit made of non-resorbable Reperen as a device promising for neuroplasty along with the resorbable conduit made of Tissucol.

Key words: peripheral nerve; nerve regeneration; conduit for nerve repair; Reperen; Tissucol Kit.

Введение

Травма периферических нервов приводит к снижению или потере функций поврежденной конечности пациента и его нетрудоспособности, поэтому восстановление структуры нерва — одно из основных направлений в нейрохирургии и в нейрорегистологических исследованиях [1]. Сшивание нервных стволов неизбежно сопровождается формированием соединительнотканного рубца, что обуславливает только частичное восстановление функций конечности [2–4]. Первичным методом микрохирургии при диастазе культей поврежденного нерва является его аутопластика участками других периферических нервов [5–13]. При данной операции нарушается кровоснабжение восстанавливаемого нерва, что снижает скорость его регенерации и способствует образованию соединительнотканного рубца [14–20]. Кроме того, аутопластика сопровождается болезненностью донорских участков от дополнительных разрезов, нару-

шением чувствительности и формированием невром [21–24].

В экспериментальной нейрорегистологии радикально новым подходом можно назвать тубулирование нервного ствола с помощью кондуитов — трубок, являющихся подложками для роста нервных волокон через область травмы [25, 26]. В условиях диастаза такая подложка также может быть резервуаром для наполнителя, стимулирующего процессы регенерации. Кроме того, кондуит препятствует врастанию окружающей соединительной ткани в область травмы, что ограничивает формирование соединительнотканного рубца, мешающего проведению растущих нервных отростков в дистальную культю [21, 27].

В настоящее время встречаются работы с пустыми бионедegradуемыми и биодegradуемыми трубками из разных материалов, которые используют при исследовании воздействия наполнителей на регенерацию нерва [5, 23, 24, 27–32]. Хорошие результаты получены при использовании

биодegradуемых кондуитов, в том числе из фибринового клея — Тиссукола [27, 31, 32]. В нейрохирургии успешно применяется Реперен — бионедegradуемый биосовместимый материал, используемый при пластике твердой мозговой оболочки, сохраняющий структуры мозга в интактном состоянии и предотвращающий образование спаек с окружающими тканями [33]. Пластиной из Реперена была выполнена изоляция корешка тройничного нерва путем его обертывания с целью купировать приступы сильной боли в зонах иннервации при артериальной пульсации [34]. Однако в клинике при пластике периферических нервов трубки из бионедegradуемых материалов используются редко, а предпочтение отдается биодegradуемым.

В связи с этим **целью исследования** стало сравнительное исследование особенностей применения кондуитов в виде сплошной трубки из нерезорбируемого материала Реперена и резорбируемого фибринового материала Тиссукола и их влияния на регенерацию седалищного нерва крысы в условиях диастаза его культей.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах репродуктивного возраста ($n=14$), массой 350–400 г, в соответствии со стандартами Good laboratory Practice (GLP). Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011), а также с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006). Работа одобрена Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета.

Животные были разделены на 3 группы: 1-я ($n=5$) — интактные, исследована морфология седалищного нерва в области планируемой пластики; 2-я ($n=4$) — выполнена пластика нерва кондуитом из нерезорбируемого материала Реперена; 3-я ($n=5$) — пластика нерва кондуитом из резорбируемого материала Тиссукола.

Животных наркотизировали изофлураном с использованием наркозного аппарата Zoomed minor vet (Beijing Read Eagle Technology Co., Ltd., Китай) и концентратора кислорода Armed 7F-3L (Jiangsu Yuyue Medical Equipment and Supply Co., Ltd., Китай). Доступ к седалищному нерву правой задней конечности осуществлялся путем разрезания кожных покровов вдоль проекции бедренной кости и последующей тупой проработки мышечных фасций. Выделенный нерв перерезали поперечно на уровне средней трети бедра, его культе вставляли в кондуит с внутренним диаметром 2 мм и длиной 10 мм, заполненный физиологическим раствором. Диастаз в 5 мм создавали путем разведе-

ния концов перерезанного нерва, погружения этих концов в кондуит на глубину 2,5 мм с обеих сторон и закрепления эпинеурия за края трубки узловыми швами с помощью полипропиленовой мононити 8/0.

В экспериментах использованы два вида кондуитов. Кондуиты из Реперена («Айкон Лаб», Россия) поставлялись в виде готовых трубок в стерильной упаковке, изготовление кондуитов с использованием набора Tissucol Kit (Baxter, Австрия) проводили согласно известной методике [23, 27, 28].

Морфологический анализ осуществляли на полутонких (0,5 мкм) поперечных срезах седалищного нерва, изготовленных на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica, Германия) и окрашенных метиленовым синим и фуксином. Исследовали формирующийся нерв в области его диастаза и дистальную культею в 1 мм от кондуита. Материал фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере ($pH=7,4$) и постфиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия с последующим заключением в смесь смол «Эпон-Аралдит». Фоторегистрацию срезов проводили на световом микроскопе Nikon Eclipse 80i (камера Nikon DS-Fi1) (Nikon, Япония) при увеличении окуляра $\times 10$ и объективов — $\times 10$ и $\times 20$.

Морфометрический анализ поперечных срезов регенерировавшего нерва выполняли в программе NIS-Elements BR 4.0. Проводили: 1) тотальный подсчет общего количества регенерировавших миелиновых нервных волокон и их оценку в размерных группах, исходя из диаметра нервного волокна по классификации [35], по которой выделялись мелкие (менее 4 мкм в диаметре), средние (4–7 мкм) и крупные (более 7 мкм) волокна; 2) анализ общей площади поперечного среза нерва, площади пучков нервных волокон, площади эпинеурия.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Statistica 10.0 с применением набора базовой и непараметрической статистики. Статистическую значимость различий значений между сравниваемыми величинами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни при $p < 0,05$.

Результаты

Морфология интактного седалищного нерва.

В норме изучаемый участок седалищного нерва состоит в среднем из 4 нервных пучков, каждый из которых окружен периневрием. Эпинеуральная оболочка — тонкая, с умеренным развитием жировой ткани (рис. 1, а). Общая площадь седалищного нерва крысы в норме составляет $1365632,0 \pm 180727,5$ мкм². В нашем случае площадь нерва без эпинеурия — $782832,3 \pm 160703,0$ мкм², а площадь эпинеурия — $582799,5 \pm 110457,5$ мкм².

Анализ размерных групп миелиновых нервных волокон показал, что наиболее многочисленными являются крупные волокна ($d > 7$ мкм), их количество составило 57,7%, на долю средних волокон

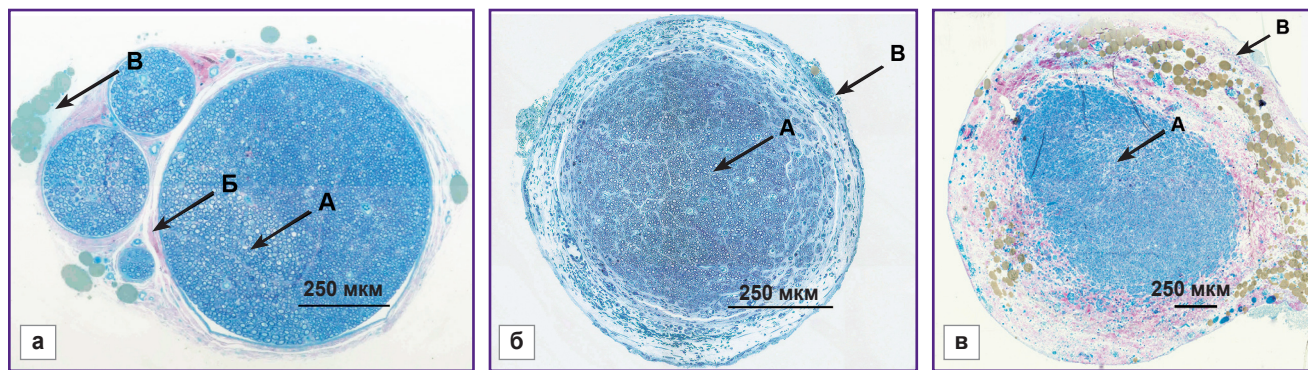


Рис. 1. Поперечный срез седалищного нерва крысы:

а — интактного животного; б — регенерировавшего в кондуите из Реперена к концу 14-й недели эксперимента; в — регенерировавшего в кондуите из Тиссукола к концу 14-й недели эксперимента; А — нервные волокна, Б — периневрий, В — эпиневррий; окраска метиленовым синим и фуксином

($4 < d < 7$ мкм) приходилось 37,3%, а мелких ($d < 4$ мкм) — 5,7% от общего числа.

Морфология формирующегося седалищного нерва в области тубулирования. На 14-й неделе эксперимента область травмы при использовании кондуитов из Реперена и Тиссукола, заполненных физиологическим раствором, имела существенные морфологические отличия.

В случае применения Реперена формирующийся нерв был тоньше по сравнению с его дистальным участком и интактным нервом. Регенерирующий нервный ствол располагался внутри целой нерезорбируемой трубки и не примыкал к ее внутренней поверхности (рис. 2, а). Он содержал один пучок нервных волокон (рис. 1, б). Средняя площадь поперечного среза нерва с эпиневрием была в 1,7 раза меньше, чем в норме, без эпиневрия — в 2,1 раза меньше нормы. Площадь поперечного среза эпиневрия — в 1,37 раза меньше интактных показателей.

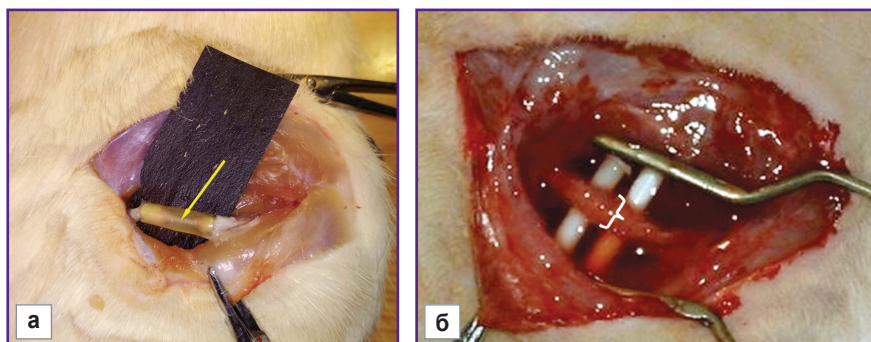


Рис. 2. Седалищный нерв крысы через 14 нед эксперимента, регенерировавший в кондуите:

а — из Реперена; б — из Тиссукола (указан скобкой)

Среди размерных групп преобладали средние миелиновые нервные волокна, составившие 53,7% от общего числа (см. таблицу). Доля мелких волокон — 35,1%, крупных — 11,2%. При этом количество миелиновых нервных волокон во всех размерных группах статистически значимо отличалось от показателей нормы.

Конduit из Тиссукола через 14 нед после операции полностью резорбировался. Регенерировавший

Количество миелиновых нервных волокон в седалищном нерве при использовании бионедegradуемого и биодegradуемого кондуитов

Размерные группы миелиновых нервных волокон	Норма	Область травмы		Дистальная культя	
		Реперен	Тиссукол	Реперен	Тиссукол
Крупные ($d > 7$ мкм)	2612±212	1070±287**	840±438* ^v	156±78* [#]	314±106* [°]
Средние ($4 < d < 7$ мкм)	1710±397	5140±1022**	4910±1412* ^v	2265±807* [#]	2330±585* [°]
Мелкие ($d < 4$ мкм)	259±99	3356±514* [°]	10809±967* ^{#v}	6118±1040* [#]	4918±225* [°]
Общее количество	4582±324	9567±1576* [°]	16560±1888* ^{#v}	8540±1340* [#]	7562,5±1453,35* [°]

Примечания: различия статистически значимы ($p < 0,05$): * — между группами и нормой; # — между выборками и областью травмы с применением Реперена; + — между выборками и дистальной культей с применением Реперена; ° — между выборками и областью травмы с применением Тиссукола; v — между выборками и дистальной культей с применением Тиссукола.

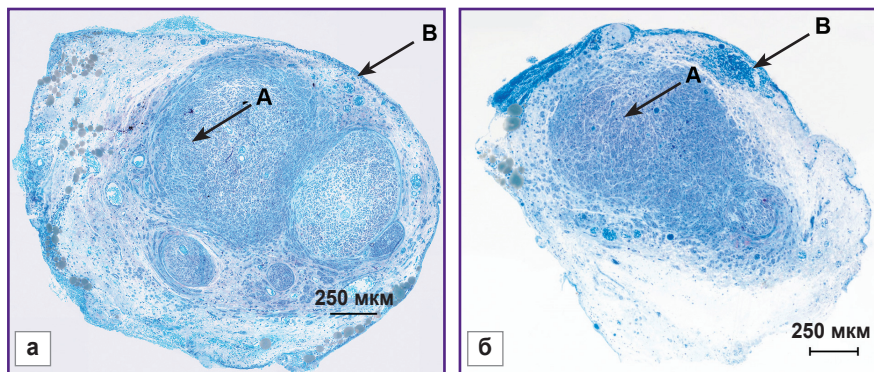


Рис. 3. Регенерировавшийся седалищный нерв крысы на 1 мм дистальнее кондуита к концу 14-й недели эксперимента:

а — при использовании Реперена; *б* — при использовании Тиссукола; *А* — нервные волокна, *В* — эпиневррий; окраска метиленовым синим и фуксином

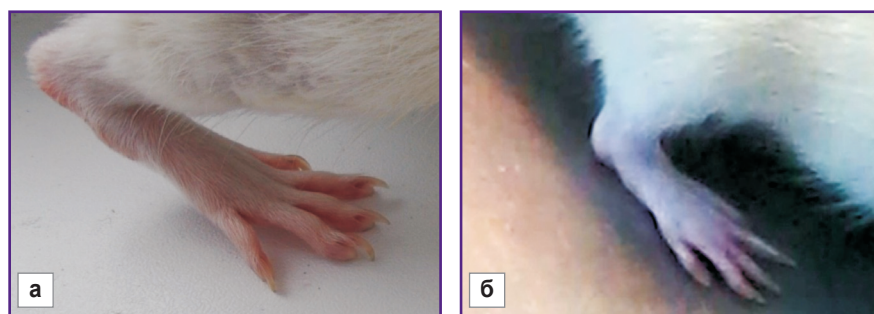


Рис. 4. Постановка правой задней конечности крыс через 14 нед от начала эксперимента:

а — группа с кондуитом из материала Реперена; *б* — группа с кондуитом из материала Тиссукола

участок (рис. 2, б) по толщине значительно превышал нерв в кондуите из Реперена. Периневррий не определялся, а нервные волокна были представлены в виде одного пучка (рис. 1, в). Эпиневррий был сильно утолщен, имел рыхлую структуру. В связи с этим значительно увеличивалась общая площадь нерва, которая превосходила интактные показатели в 2,68 раза. При этом средняя площадь эпиневррия почти в 4,0 раза превысила норму. Показатели средней площади нерва без эпиневррия — в 1,76 раза больше интактных.

Общее число миелиновых волокон в области травмы увеличилось по сравнению с нормой в 3,6 раза (см. таблицу). Среди размерных групп преобладали мелкие миелиновые волокна, составлявшие 65,3% от общего числа. Количество средних волокон — 29,6%, что статистически значимо не отличалось от нормы, процент крупных волокон — лишь 5,1%.

Кроме того, при использовании названных кондуитов были выявлены существенные отличия. В конце эксперимента вокруг Реперена не наблюдалось спаечного процесса. Кондуит был покрыт слоем тонкой соединительной ткани и легко отделялся от окружающих тканей. При использовании Тиссукола у всех животных участок новообразованного нерва после резорбции

кондуита с трудом отделялся от окружающих тканей из-за выраженного спаечного процесса.

Морфология дистального участка седалищного нерва. Морфология дистальной культы нерва при использовании обоих видов кондуитов имела существенные различия.

К концу эксперимента (на 14-й неделе) после тубулирования Репереном поврежденного нерва морфологический анализ его дистального участка на 1 мм от края трубки показал сохранение многопучковости, характерной для интактного нерва (рис. 3, а). Однако общая площадь поперечного сечения нервного ствола превышала интактные показатели в 2–3 раза за счет разрастания эпиневррия. Средняя площадь пучков нерва уменьшилась по сравнению с нормой. При этом число мелких миелиновых волокон составило 71,0% от общего количества, средних — 26,5%, крупных — 1,8%.

После тубулирования Тиссуколом в дистальной культе к концу эксперимента наблюдался один пучок нервных волокон, окруженный широким рыхлым эпиневрием. Периневрральная оболочка не выражена. Общая площадь

нерва в дистальном участке также превосходила площадь интактного нерва за счет разросшегося эпиневррия. Общее количество миелиновых нервных волокон было почти в 2 раза больше, чем в интактном нерве. Количество крупных миелиновых волокон составляло 4,1%, средних — 30,8%, мелких — 65,0%.

Клинические показатели восстановления поврежденной конечности. В норме у животных угол клиренса стопы в области голеностопного сустава составляет 180° [36]. При повреждении седалищного нерва клиренс голеностопного сустава может количественно характеризовать его контрактуру.

Контрольными клиническими показателями состояния поврежденной правой задней конечности явились: 1) угол клиренса стопы; 2) постановка конечности; 3) воспаление голеностопного сустава с появлением трофических язв; 4) количество пальцев. Использование обоих видов кондуитов при регенерации нерва показало к концу эксперимента близкие результаты. Угол разгибания голеностопного сустава составил в среднем 170°, воспаления и утолщения сустава не наблюдалось. При ходьбе животные опирались на стопу, расправляя пальцы поврежденной конечности (рис. 4).

Обсуждение

В эксперименте были изучены морфологические характеристики седалищного нерва, включая подсчет тотального количества миелиновых нервных волокон и распределение их по трем размерным группам, а также выполнена оценка общей площади поперечного среза седалищного нерва, площади среза без эпинеуря и самого эпинеуря. Полученное процентное соотношение размерных групп миелиновых нервных волокон отличается от результатов авторов [35], проводивших подсчет нервных волокон по площадям.

В обеих экспериментальных группах через 14 нед после операции в области тубулирования отмечалось значительное увеличение общего количества нервных волокон по сравнению с нормой. По мнению авторов [37, 38], подобный факт может быть связан с мультипликацией регенерирующих нервных волокон при переходе из проксимальной культы в область травмы. Обнаружена также тенденция к измельчению миелиновых нервных волокон при преодолении проксимальной пограничной зоны в области тубулирования, на это же указывали в своих экспериментах авторы [39], используя другие виды кондуитов и проводя тотальный подсчет нервных волокон через 8 нед после операции. Однако в кондуите из фибрина (Тиссукол) обнаружено большее количество мелких миелиновых нервных волокон, что в итоге и отразилось на общем количестве проводников.

Отличия, выявленные в формировании регенерирующего нерва при разных видах тубулирования, обусловлены принципиальной разницей в структуре кондуитов. В состав фибринового клея входят фибриноген, фибронектин, которые являются компонентами межклеточного матрикса и способны стимулировать пролиферацию компонентов соединительной ткани [40, 41]. По-видимому, выраженное разрастание эпинеуря в эксперименте с Тиссуколом связано с выполнением фибриновым кондуитом функции ацеллюлярного матрикса для формирующегося эпинеуря, который впоследствии занимал толщину фибриновой трубки. Кроме того, отмечен спаечный процесс между кондуитом и окружающими тканями, что препятствовало естественной подвижности нерва в его ложе (туннельный синдром) и могло оказывать негативное влияние на формирование нерва.

Реперен — это пространственно сшитый полимер из олигомеров метакрилового ряда, в котором отсутствуют микропоры. Он обладает высокой степенью биосовместимости, биостабильности и инертности для организма, благодаря чему не подвергается старению и не вызывает спаечного процесса. Известно, что на его поверхности фибробласты пролиферируют монослоем, а это препятствует разрастанию соединительной ткани в 3D-формации и служит основой для предотвращения образования спаек [33]. Реперен также препятствует проникновению активно делящейся соединительной ткани сквозь его структуру в область травмы.

После тубулирования кондуитом из Тиссукола через 14 нед в дистальной культе наблюдается пучок нервных волокон, не имеющий четких границ, окруженный широким рыхлым эпиневрием. Перинеуральная оболочка не выражена. Подобное строение дистального участка восстановленного нерва крысы отмечали и авторы работы [27] при его тубулировании фибриновым кондуитом, но с диастазом в 1 см.

В обеих экспериментальных группах выявлено измельчение нервных волокон при переходе из области травмы в дистальную культу, что выражается в уменьшении количества крупных и средних нервных волокон. Кроме того, в случае применения фибрина выражена редукция общего количества нервных волокон при переходе их в дистальный отрезок из области тубулирования. Уменьшение общего количества нервных волокон при переходе из области тубулирования через 8 нед после операции отмечено и в работе [39]. Авторы тоже проводили тотальный подсчет нервных волокон.

Появление большого количества мелких нервных волокон в области тубулирования при использовании тиссуколовых кондуитов можно объяснить избыточным разрастанием эпинеуря и его васкуляризацией. При этом мелкие нервные волокна привлекаются для иннервации структур эпинеуря и остаются в пределах области травмы, сформировав там свои связи с новыми мишенями. Это может быть причиной дальнейшей редукции их количества при переходе в дистальную культу. Подобные наблюдения отмечены в работе [37].

Увеличение общего количества нервных волокон в дистальном отрезке по сравнению с нормой происходит в обеих экспериментальных группах. Однако общее количество миелиновых нервных волокон не изменяется при переходе из зоны тубулирования в дистальный отрезок при применении Реперена и уменьшается в случае использования Тиссукола. Это указывает на отсутствие мультипликации проводников при преодолении дистальной пограничной зоны в отличие от проксимальной.

При сравнительном анализе результатов применения Реперена и Тиссукола установлена зависимость клинических показателей поврежденной конечности в основном от морфологии дистальной части регенерировавшего седалищного нерва, а не от области его тубулирования. Структура нерва в области тубулирования имела существенные отличия и не коррелировала с клинической картиной оперированной конечности. Однако одинаковые количественные показатели нервных проводников в дистальной части нерва при использовании обоих видов кондуитов проявляются в схожих клинических показателях поврежденной конечности. Литературных данных по этому вопросу не обнаружено. В ряде работ, исследующих применение кондуитов на периферическом нерве [27, 39], также оценивалось морфологическое состояние дистальной части поврежденного нерва, но не обсуждалась

корреляция морфологии поврежденного нервного ствола и клинических показателей конечности.

Заключение

Применение Реперена и Тиссукола для пластики периферических нервов показало различные принципы формирования нервных проводников и оболочек нерва. Структура восстановленного нерва в области травмы существенно отличается от нормы в обоих экспериментах. Однако количественные показатели дистальной части практически одинаковы при использовании обоих кондуитов на фоне стереотипной клинической картины, приближенной к норме. Вместе с тем оба материала отличаются существенными преимуществами и недостатками. Так, фибриновый кондуит резорбируется, но при этом формируется участок с выраженным спаечным процессом, что может приводить к развитию «туннельного синдрома». Кондуит из Реперена не резорбируется, но ограничивает спаечный процесс в области тубулирования и обеспечивает достаточную подвижность восстановленного нерва в своем ложе. Ограничением в использовании этого кондуита является только растущий организм. Следует отметить, что в экстренных случаях при разрыве нерва применение Реперена — более быстрый и безопасный способ, поскольку трубки из этого материала имеются разных диаметров, в стерильной упаковке. Тиссуколовый кондуит нужно изготавливать непосредственно перед операцией, что требует значительного количества времени и определенного оборудования.

Полученные результаты позволяют считать кондуит из нерезорбируемого материала Реперена перспективным для нейропластики периферических нервов наряду с резорбируемым кондуитом из Тиссукола.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась какими-либо источниками.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература/References

1. Меркулов М.В. *Оптимизация восстановления иннервации тканей при повреждениях периферических нервов конечностей*. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М; 2014.
 Merkulov M.V. *Optimizatsiya vosstanovleniya innervatsii tkaney pri povrezhdeniyakh perifericheskikh nervov konechnostey*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Optimization of recovery of innervation of tissues during limb peripheral nerve injuries. DSc Thesis]. Moscow; 2014.

2. Aberg M., Ljungberg C., Edin E., Millqvist H., Nordh E., Theorin A., Terenghi G., Wiberg M. Clinical evaluation of a resorbable wrap-around implant as an alternative to nerve repair a prospective, assessor-blinded, randomised clinical study of sensory motor and functional recovery after peripheral

nerve repair. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(11): 1503–1509, <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.06.041>.

3. Naff N.J., Ecklund J.M. History of peripheral nerve surgery techniques. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12(1): 197–209.

4. Terzis J.K., Sun D.D., Thanos P.K. Historical and basic science review: past, present, and future of nerve repair. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13(3): 215–225, <https://doi.org/10.1055/s-2007-1006407>.

5. Haselbach D., Raffoul W., Larcher L., Tremp M., Kalbermatten D.F., di Summa P.G. Regeneration patterns influence hindlimb autotomy after sciatic nerve repair using stem cells in rats. *Neurosci Lett* 2016; 634: 153–159, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.024>.

6. Васильев М.В. *Хирургическое лечение больных с изолированным повреждением лучевого нерва и в сочетании с переломом плечевой кости (клинико-экспериментальное исследование)*. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань; 2010.

Vasil'ev M.V. *Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s izolirovannym povrezhdeniem lucheвого нерва i v sochetanii s perelomom plechevoy kosti (kliniko-eksperimental'noe issledovanie)*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Surgical treatment of patients with isolated damage to the radial nerve and in combination with a fracture of the humerus (clinical experimental study). PhD Thesis]. Kazan; 2010.

7. Горшков Р.П. *Реабилитация больных с повреждением стволов плечевого сплетения (клинико-экспериментальное исследование)*. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Саратов; 2009.

Gorshkov R.P. *Reabilitatsiya bol'nykh s povrezhdeniem stvolov plechevogo spleteniya (kliniko-eksperimental'noe issledovanie)*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Rehabilitation of patients with damage to the brachial plexus trunks (clinical and experimental study). DSc Thesis]. Saratov; 2009.

8. Шевелев И.Н. *Микрохирургия периферических нервов*. М; 2011; 304 с.

Shevelev I.N. *Mikrokhirurgiya perifericheskikh nervov* [Peripheral nerve microsurgery]. Moscow; 2011; 304 p.

9. Khalifa H., Belkheyar Z., Diverrez J.P., Oberlin C. Results of 24 nerve repairs at more than one year post-injury. *Chir Main* 2012; 31(6): 318–323, <https://doi.org/10.1016/j.main.2012.09.001>.

10. Konofaos P., Ver Halen J.P. Nerve repair by means of tubulization: past, present, future. *J Reconstr Microsurg* 2013; 29(3): 149–164, <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333316>.

11. Lundborg G., Rosén B. Hand function after nerve repair. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 189(2): 207–217, <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2006.01653.x>.

12. Mermans J.F., Franssen B.B.G.M., Serroyen J., Van der Hulst R.R.W.J. Digital nerve injuries: a review of predictors of sensory recovery after microsurgical digital nerve repair. *Hand (N Y)* 2012; 7(3): 233–241, <https://doi.org/10.1007/s11552-012-9433-1>.

13. Reichl H., Ensaf F., Dellon A.L., Wechselberger G. Successful delayed reconstruction of common peroneal neuroma-in-continuity using sural nerve graft. *Microsurgery* 2013; 33(2): 160–163, <https://doi.org/10.1002/micr.22062>.

14. Унжаков В.В. *Особенности повторных хирургических вмешательств на нервных стволах*. СПб: Специальная литература; 2008; 162 с.

Unzhakov V.V. *Osobennosti povtornykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv na nervnykh stvolakh* [Features of repeated

surgical interventions on the nerve trunks]. Saint-Petersburg: Spetsial'naya literatura; 2008; 162 p.

15. Щудло Н.А., Щудло М.М., Добрушкин А.М., Шамара А.В., Мещерягина И.А., Прудникова О.Г., Степанян А.Б. Метод этапной регистрации денервационных симптомов и его возможности в оценке эффективности различных способов восстановления целостности поврежденного нерва. *Гений ортопедии* 1996; 4: 13–19.

Shchudlo N.A., Shchudlo M.M., Dobrushkin A.M., Shamara A.V., Meshcheryagina I.A., Prudnikova O.G., Stepanyan A.B. The method of staged registration of denervation symptoms and its possibilities in assessing the effectiveness of various methods of restoring the integrity of the damaged nerve. *Genij ortopedii* 1996; 4: 13–19.

16. Meek M.F., Coert J.H., Robinson P.H. Poor results after nerve grafting in the upper extremity: quo vadis? *Microsurgery* 2005; 25(5): 396–402, <https://doi.org/10.1002/micr.20137>.

17. Roganovic Z., Ilic S., Savic M. Radial nerve repair using an autologous denatured muscle graft: comparison with outcomes of nerve graft repair. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149(10): 1033–1038, <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1269-z>.

18. Singh R., Mechelse K., Hop W.C., Braakman R. Long-term results of transplantations to repair median, ulnar, and radial nerve lesions by a microsurgical interfascicular autogenous cable graft technique. *Surg Neurol* 1992; 37(6): 425–431, [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(92\)90130-F](https://doi.org/10.1016/0090-3019(92)90130-F).

19. Ray W.Z., Mackinnon S.E. Clinical outcomes following median to radial nerve transfers. *J Hand Surg Am* 2011; 36(2): 201–208, <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2010.09.034>.

20. Zhang M.Y., Wang J.P., Chen L.B. Repair and reconstruction of radial nerve injury. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2001; 15(6): 358–359.

21. Pfister L.A., Papaliozos M., Merkle H.P., Gander B. Hydrogel nerve conduits produced from alginate/chitosan complexes. *J Biomed Mater Res A* 2007; 80(4): 932–937, <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31052>.

22. Trehan S.K., Model Z., Lee S.K. Nerve repair and nerve grafting. *Hand Clin* 2016; 32(2): 119–125, <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2015.12.002>.

23. Schiraldi L., Sottaz L., Madduri S., Campisi C., Oranges C.M., Raffoul W., Kalbermatten D.F., di Summa P.G. Split-sciatic nerve surgery: A new microsurgical model in experimental nerve repair. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018; 71(4): 557–565, <https://doi.org/10.1016/j.jps.2017.11.007>.

24. Lin T., Liu S., Chen S., Qiu S., Rao Z., Liu J., Zhu S., Yan L., Mao H., Zhu Q., Quan D., Liu X. Hydrogel derived from porcine decellularized nerve tissue as a promising biomaterial for repairing peripheral nerve defects. *Acta Biomater* 2018; 73: 326–338, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.04.001>.

25. Чельшев Ю.А., Богов А.А. Экспериментальное обоснование применения кондуитов нерва. *Неврологический вестник* 2008; 40(4): 101–109.

Chelyshev Yu.A., Bogov A.A. Experimental ground for nerve conduit usage. *Nevrologicheskij vestnik* 2008; 40(4): 101–109.

26. Gu J., Xu H., Xu Y.P., Liu H.H., Lang J.T., Chen X.P., Xu W.H., Deng Y., Fan J.P. Olfactory ensheathing cells promote nerve regeneration and functional recovery after facial nerve defects. *Neural Regen Res* 2019; 14(1): 124–131, <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243717>.

27. di Summa P.G., Kalbermatten D.F., Pralong E., Raffoul W., Kingham P.J., Terenghi G. Long-term *in vivo*

regeneration of peripheral nerves through bioengineered nerve grafts. *Neuroscience* 2011; 181: 278–291, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.052>.

28. di Summa P.G., Kingham P.J., Raffoul W., Wiberg M., Terenghi G., Kalbermatten D.F. Adipose-derived stem cells enhance peripheral nerve regeneration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63(9): 1544–1552, <https://doi.org/10.1016/j.jps.2009.09.012>.

29. Reid A.J., Sun M., Wiberg M., Downes S., Terenghi G., Kingham P.J. Nerve repair with adipose-derived stem cells protects dorsal root ganglia neurons from apoptosis. *Neuroscience* 2011; 199: 515–522, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.09.064>.

30. Labroo P., Shea J., Edwards K., Ho S., Davis B., Sant H., Goodwin I., Gale B., Agarwal J. Novel drug delivering conduit for peripheral nerve regeneration. *J Neural Eng* 2017; 14(6): 066011, <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa867d>.

31. di Summa P.G., Schiraldi L., Cherubino M., Oranges C.M., Kalbermatten D.F., Raffoul W., Madduri S. Adipose derived stem cells reduce fibrosis and promote nerve regeneration in rats. *Anat Rec (Hoboken)* 2018; 301(10): 1714–1721, <https://doi.org/10.1002/ar.23841>.

32. Wang W., Degrugillier L., Tremp M., Prautsch K., Sottaz L., Schaefer D.J., Madduri S., Kalbermatten D. Nerve repair with fibrin nerve conduit and modified suture placement. *Anat Rec (Hoboken)* 2018; 301(10): 1690–1696, <https://doi.org/10.1002/ar.23921>.

33. Тихомиров С.Е., Цыбусов С.Н., Кравец Л.Я., Фраерман А.П., Балмасов А.А. Пластика дефектов свода черепа и твердой мозговой оболочки новым полимерным материалом Реперен. *Современные технологии в медицине* 2010; 2: 6–11.

Tikhomirov S.E., Tsybusov S.N., Kravets L.Ya., Fraerman A.P., Balmasov A.A. Plasty of the base of the skull defects and dura mater with the Reperen's new polymer material. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2010; 2: 6–11.

34. Шелудяков А.Ю., Тихомиров С.Е., Ступак Ю.А. Применение протектора из материала Реперен при микроваскулярной декомпрессии тройничного нерва. *Современные технологии в медицине* 2014; 6(1): 121–123.

Sheludyakov A.Y., Tikhomirov S.E., Stupak Y.A. The use of protector made of Reperen in microvascular decompression of trigeminal nerve. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2014; 6(1): 121–123.

35. Попель С.Л., Мыцкан Б.М. Структурный и морфометрический анализ нервных волокон седалищного нерва крыс разного возраста в норме и при гипокинезии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2016; 1: 60–66.

Popel' S.L., Mytckan B.M. Structural and morfometrics analysis of nerve fibers of sciatic nerve of rats of a different age in a norme and at hypokinesia. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2016; 1: 60–66.

36. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. *Анатомия крысы*. СПб: Лань; 2001; 464 с.

Nozdrachev A.D., Polyakov E.L. *Anatomiya krysy* [Rat anatomy]. Saint-Petersburg: Lan'; 2001; 464 p.

37. Щудло Н.А. Морфологические особенности регенерации поврежденного нерва в условиях дозированного растяжения. *Гений ортопедии* 2006; 2: 89–94.

Shchudlo N.A. The morphologic details of the regeneration

of the nerve injured under graduated extension. *Genij ortopedii* 2006; 2: 89–94.

38. Sulaiman W., Gordon T. Neurobiology of peripheral nerve injury, regeneration, and functional recovery: from bench top research to bedside application. *Ochsner J* 2013; 13(1): 100–108.

39. Takeuchi H., Ikeguchi R., Aoyama T., Oda H., Yurie H., Mitsuzawa S., Tanaka M., Ohta S., Akieda S., Miyazaki Y., Nakayama K., Matsuda S. A scaffold-free Bio 3D nerve conduit for repair of a 10-mm peripheral nerve defect in the rats. *Microsurgery* 2019; 40(2): 207–216, <https://doi.org/10.1002/micr.30533>.

40. de Luca A.C., Lacour S.P., Raffoul W., di Summa P.G. Extracellular matrix components in peripheral nerve repair: how to affect neural cellular response and nerve regeneration? *Neural Regen Res* 2014; 9(22): 1943–1948, <https://doi.org/10.4103/1673-5374.145366>.

41. Kappos E.A., Engels P.E., Tremp M., zu Schwabedissen M.M., di Summa P.G., Fischmann A., von Felten S., Scherberich A., Schaefer D.J., Kalbermatten D.F. Peripheral nerve repair: multimodal comparison of the long-term regenerative potential of adipose tissue-derived cells in a biodegradable conduit. *Stem Cells Dev* 2015; 24(18): 2127–2141, <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0424>.