

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

© Коллектив авторов, 2025

УДК 611.835.8.57.084.1:001.891

Мелконян К.И., Русинова Т.В., Асякина А.С., Чупрынин Г.П., Фоменко А.А., Солоп Е.А.

Экспериментальное применение модифицированного коллагенового кондуита при замещении дефекта седалищного нерва у крыс

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, Россия, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

Актуальность. Для разработки и модификации современных конструкций для замещения дефекта нервов используется большое количество различных методик и технологий, одной из которых является получение кондуитов (проводников) на основе биополимеров. При этом для повышения эффективности репаративных процессов в периферическом нерве всё чаще используются различные наполнители, в частности гидрогели на основе внеклеточного матрикса (ВКМ). **Цель исследования:** оценить репаративный эффект гидрогеля на основе ВКМ в качестве наполнителя коллагенового кондуита нерва в модели повреждения периферического нерва *in vivo*.

Методика. Гидрогель на основе ВКМ получали щелочным гидролизом дермы свиньи. Моделирование дефекта седалищного нерва проводилось на трех группах крыс Wistar: группа 1 ($n=5$) – контроль, замещение дефекта аутологичным участком седалищного нерва; группа 2 ($n=5$) – замещение дефекта коллагеновым кондуитом NeuraGen® (Integra, США), заполненным гидрогелем на основе ВКМ; группа 3 ($n=5$) – замещение дефекта кондуитом NeuraGen® без наполнителя. Оценку репаративного эффекта проводили с помощью иммуногистохимического окрашивания для оценки количества нейрофиламентов и моторных волокон, степени миелинизации проксимального, медиального и дистального фрагментов нервов.

Результаты. Иммуногистохимическая оценка имплантированных образцов выявила высокий уровень экспрессии основного белка миелина (MBP), холинацетилтрансферазы (ChAT) и нейрофиламентов (NF) в проксимальном отрезке нерва у животных всех групп. В группе с аутографтом показатели экспрессии исследуемых белков были значимо выше по сравнению с другими группами. Однако в группе 2 были получены более высокие значения экспрессии иммуногистохимических маркеров на всем протяжении восстановленного нерва, чем в группе 3, что демонстрирует положительный эффект модификации нервного кондуита гидрогелем на основе ВКМ.

Заключение. Модификация коллагенового кондуита NeuraGen® гидрогелем на основе ВКМ способствовала повышению эффективности регенерации нервной ткани при замещении дефекта периферического нерва. Полученный гидрогель, вероятно, оказывает стимулирующее воздействие на рост нервных волокон, повышает миграцию и пролиферацию шванновских клеток, что обуславливает необходимость дальнейшей разработки и усовершенствования существующих кондуитов нервов.

Ключевые слова: гидрогель; кондуит нерва; внеклеточный матрикс; дефект периферического нерва; регенерация

Для цитирования: Мелконян К.И., Русинова Т.В., Асякина А.С., Чупрынин Г.П., Фоменко А.А., Солоп Е.А. Экспериментальное применение модифицированного коллагенового кондуита при замещении дефекта седалищного нерва у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 46–53.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Мелконян К.И., Русинова Т.В., Чупрынин Г.П.; сбор и обработка материала – Асякина А.С., Фоменко А.А., Солоп Е.А. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Мелконян Карина Игоревна, e-mail: cnil.ksma@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в рамках научного проекта № МФИ-П-20.1/47.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.12.2024

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

Melkonyan K.I., Rusinova T.V., Asyakina A.S., Chuprynin G.P., Fomenko A.A., Solop E.A.

Experimental application of a modified collagen conduit for reconstruction of a sciatic nerve defect in rats

Kuban State Medical University, 4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063,, Russian Federation

Background. Numerous methods and technologies have been used in the development and modification of constructions for the repair of nerve defects. One of these techniques is obtaining biopolymer-based conductive conduits. To increase the efficiency of peripheral nerve repair, various fillers are used, such as extracellular matrix (ECM)-based hydrogels. **Aim:** To evaluate the reparative effect of an ECM-based hydrogel as a filler for a collagen nerve conduit in an *in vivo* model of peripheral nerve injury.

Methods. The ECM-based hydrogel was obtained by alkaline hydrolysis of porcine dermis. Sciatic nerve defects were modeled in three groups of Wistar rats: group 1 ($n=5$), control, autografted defect; group 2 ($n=5$), defect reconstructed with a NeuraGen® collagen conduit (Integra, USA) with ECM-based hydrogel; group 3 ($n=5$), defect reconstructed with a NeuraGen® conduit without a filling. The reparative effect was evaluated by immunohistochemical staining to quantify the neurofilaments and motor fibers, and the extent of myelination in the proximal, medial, and distal fragments of the nerve.

Results. The immunohistochemical evaluation of the implants showed elevated values of the expression of myelin basic protein (MBP), choline acetyltransferase (ChAT), and neurofilaments (NF) in the proximal segment of the nerve in all animal groups. In the autograft group, the expression values for the analyzed proteins were significantly greater than in the other groups. However, in group 2, the expression of the immunohistochemical markers was greater than in group 3 along the entire length of the reconstructed nerve, indicating a beneficial effect of the ECM-based hydrogel modification in the nerve conduit.

Conclusion. The modification of the NeuraGen® collagen conduit with the ECM-based hydrogel enhanced the efficacy of the nerve tissue regeneration following the repair of peripheral nerve defects. The obtained hydrogel likely exerts a stimulatory effect on the growth of nerve fibers and enhances the migration and proliferation of Schwann cells, which underscores the need for further development and refinement of existing nerve conduits.

Keywords: hydrogel; nerve conduit; extracellular matrix; peripheral nerve defect; regeneration

For citation: Melkonyan K.I., Rusinova T.V., Asyakina A.S., Chuprynin G.P., Fomenko A.A., Solop E.A. Experimental application of a modified collagen conduit for reconstruction of a sciatic nerve defect in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 46–53. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

Author's contribution: concept and design of the study, writing the text – Melkonyan K.I., Rusinova T.V., Chuprynin G.P.; collection and processing of material – Asyakina A.S., Fomenko A.A., Solop E.A. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: *Karina I. Melkonyan*, Ph.D. in Medicine, Head of Central Research Laboratory, Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar 350063, Russian Federation, e-mail: cnil.kma@yandex.ru

Information about the authors:

Melkonyan K.I., <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Rusinova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Asyakina A.S., <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

Chuprynin G.P., <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

Fomenko A.A., <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

Solop E.A., <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

Financing. The study was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation within the framework of scientific project No. MFI-P-20.1/47.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 06.12.2024

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Современные исследования в области медицинских биоматериалов сосредоточены на разработке и модификации различных природоподобных каркасов, которые будут способны замещать тканевые дефекты и активировать

дальнейшую репарацию [1–2]. Так, широкий охват среди различных способов создания биоматериалов получил метод, в основе которого лежит использование внеклеточного матрикса (ВКМ) как основного компонента для получения тканеинженерных конструкций или имплантов [3]. ВКМ играет ключевую роль в структурной поддерж-

ке и биохимической регуляции клеточного микроокружения. Наличие в составе ВКМ таких биополимеров, как коллаген, эластин, гиалуроновая кислота и фибронектин, способствует улучшению процессов регенерации за счет участия в пролиферации, миграции, дифференцировке и клеточной адгезии различных клеточных популяций [4].

Эффективной технологией получения ВКМ из различных типов тканей является децеллюляризация, главное преимущество которой заключается в сохранении естественной архитектоники и удалении клеточных компонентов, что минимизирует иммуногенность и обеспечивает оптимальные условия для заселения клеток [5]. Успешное применение биологических материалов, в основе которых лежит технология децеллюляризации, демонстрируется во многих исследованиях, посвященных трансплантации органов или восстановлению поврежденных тканей, в частности для замещения дефектов периферических нервов [6–10].

Кондуиты нерва модифицируются различными наполнителями, которые в своем составе могут иметь стволовые клетки, факторы роста, различные биоактивные полимеры (коллаген, гиалуроновая кислота, хитозан), имитирующие естественное микроокружение для стимуляции роста аксонов [11]. Таким образом, обеспечение направленной регенерации, сохранение необходимого микроокружения для роста аксонов и хемотаксиса шванновских клеток поможет обеспечить эффективное восстановление функционального состояния поврежденных периферических нервов.

Цель исследования: оценить репаративный эффект гидрогеля на основе ВКМ в качестве наполнителя коллагенового кондуита нерва в модели повреждения периферического нерва *in vivo*.

Методика

Используемый как наполнитель гидрогель для кондуита нерва был получен в ходе щелочной обработки дермы, изъятной у свиньи породы Ландрас (самец, в возрасте 3-х месяцев). Животное наркотизировали инъекцией растворов золетила (1 мг/кг; Zoletil 100, Virbac, Франция) и ксилазина (4 мл/кг; Rometar, Spofa, Чехия). Для забора дермы использовали электродерматом с диаметром дискового ножа 60 мм. Дерму толщиной $0,5 \pm 0,05$ мм снимали со спины и боковых поверхностей животного, предварительно очистив от эпидермального слоя. Далее полученную дерму упаковывали и хранили при температуре -80°C . Методика получения гидрогеля включала обработку дермы 5% раствором NaOH (Вектон, Россия) при температуре 25°C (в соотношении массы образца к объему раствора 1:5) и стабилизации pH до 7,5–8 промывкой деионизированной водой.

Для определения остаточного содержания ДНК был использован спектрофотометр NanoDrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, США) и набор реагентов (ExtractDNA Blood&Cells, ЗАО «Евроген», Россия) по протоколу фирмы-изготовителя. После этого, в готовый гидрогель добавляли 1%-й раствор антибиотика-антимикотика (Gibco, Thermo Scientific, США) и хранили при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Гидрогель объемом 200 ± 20 мкл вводили в коллагеновый кондуит NeuraGen® непосредственно во время имплантации.

Для определения осмотической активности гидрогеля выполняли равновесный диализ по методу Кривчинского [12], используя стеклянную трубку диаметром 3 см. Сформированный диализный блок с гидрогелем (массой до 2 г) термостатировали в суховоздушном термостате ТС-1/20 СПУ («Смоленское СКТБ СПУ», Россия) при температуре 37°C . Для определения водопоглощающей способности гидрогеля проводили измерение увеличения массы диализного блока в сравнении с его начальной массой, взвешивая каждый час на электронных лабораторных весах ОНАУС SPX123 (ОНАУС, Китай). Эксперимент проходил до стабилизации постоянной массы диализного блока, что означало достижение равновесных значений осмотической активности. В роли положительного контроля был 0,9% раствор NaCl. С целью выявления статистически значимых показателей измерение проходило в пяти итерациях. Осмотическая активность рассчитывалась по формуле:

$$A_0 = \frac{P_1 - P_0}{m} \cdot 100,$$

где A_0 – осмотическая активность, %; P_0 – масса диализного блока до термостатирования, г; P_1 – масса диализного блока через час после начала термостатирования, г; m – масса гидрогеля, г.

Цитотоксичность гидрогеля определяли методом Live/Dead (Thermo Fisher Scientific Inc., США) после совместного культивирования с человеческими дермальными фибробластами (линия DF-1), полученными из Российской коллекции клеточных культур позвоночных ФГБУН Института цитологии РАН, при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ и 5% CO_2 в течение 24 и 72 ч.

Экспериментальная часть исследования осуществлялась в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». Исследование получило одобрение независи-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

мого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 118 от 28.03.2023).

Экспериментальное исследование выполнено на самцах крыс Wistar, возрастом 4–6 месяцев и массой тела 200 ± 20 г ($n=15$), содержащихся в условиях вивария при сбалансированном питании и естественном освещении. Хирургические манипуляции проводились под общим газовым наркозом (Изофлуран, индукция 2–5%, поток 0,25–4 %; Миралек, Китай) в асептических условиях. Для формирования дефекта седалищного нерва в области бедра производили расщепление мышц бедра и извлечение участка седалищного нерва размером $1 \pm 0,2$ см. Крыс случайным образом распределили на три группы: группа 1 ($n=5$) – контроль, замещение дефекта аутологичным участком седалищного нерва; группа 2 ($n=5$) – замещение дефекта коллагеновым кондуитом NeuraGen®, заполненным гидрогелем; группа 3 ($n=5$) – замещение дефекта коллагеновым кондуитом NeuraGen® без наполнителя. Микрохирургическое вшивание аутографтов и кондуитов производили с помощью нерассасывающегося шовного материала (Premilene® 8–0, B. Braun, Германия), фиксируя их к эпиневрию проксимального и дистального участка нерва. Гидрогель объемом 200 ± 20 мкл вводили в коллагеновый кондуит NeuraGen® непосредственно во время имплантации после наложения эпинеуральных швов (рис. 1).

Мышцы и кожу ушивали шовным материалом Ethicon 3–0 (Johnson & Johnson, США) и вводили 4 мг/кг кетопрофена (2,5 % Флекспрофен, ООО «ВИК – здоровье животных», Россия) и 0,16 мл/кг цефовецина (Конвенция, Zoetis, США). Эвтаназия лабораторных животных осуществлялась на 90-й день эксперимента с помощью инъекции 15 мг/кг золазепам и 15 мг/кг тилетамина (Золетил 100, Вирбак, США).

Биопсийный материал – выделенные нервы разделяли на 3 подгруппы: образцы, содержащие проксимальный фрагмент нерва (до места вшивания), дистальный фрагмент нерва (после места вшивания) и медиальный фрагмент по отношению к замещаемому участку нерва. Биопсийный материал фиксировали в формалине и окрашивали иммуногистохимическим методом для количественного определения общего количества нервных волокон – по позитивному окрашиванию нейрофиламентов (NEFL, 1:200, кат. номер DF6060, Affinity Biosciences, КНР), интактных двигательных волокон – по позитивному окрашиванию холинацетилтрансферазы (ChAT, 1:100, кат. номер DF6964, Affinity Biosciences, КНР) и степени миелинизации – по позитивному окрашиванию основного белка миелина (MBP, 1:50, кат. номер AF4085, Affinity Biosciences, КНР). Окрашенные срезы анализировали при помощи микроскопа Olympus CX 41 и программного обеспечения Olympus cellSens Entry (Olympus, Япония), рас-

считывали коэффициент площади окрашивания (КПО), который представлял собой отношение площади, занимаемой иммунореактивным цветным продуктом, к общей площади среза.

Статистическая обработка была осуществлена с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016 и Graph Pad Prism (version 6.04). Полученные количественные значения представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении средних значений изучаемых групп процент возможной ошибки находили по таблице *t*-критерия Стьюдента, выражаемый в виде значений достоверности различия – «*p*», различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Визуальная оценка полученного гидрогеля демонстрировала, что его структура характеризовалась как прозрачная, плотная и гомогенная. Количественный анализ остаточной ДНК показал, что в гидрогеле содержится $47,95 \pm 2,03$ нг/мг ДНК, что составляет 25,5% от соответствующих значений в нативных образцах дермы ($187,96 \pm 5,21$ нг/мг). Это свидетельствует о том, что щелочная обработка свиной дермы может выступать оптимальным методом получения неиммуногенного коллаген-содержащего гидрогеля, благодаря эффективному удалению ДНК (74,5%) и соответствию признанному критерию качества децеллюляризации – содержание ДНК на 1 мг сухого веса ткани не должно превышать 50 нг [13]. Образцы гидрогеля продемонстрировали оптимальную водопогло-



Рис. 1. Техника заполнения гидрогелем коллагенового кондуита NeuraGen® непосредственно во время имплантации.

Fig. 1. The technique for filling the NeuraGen® collagen conduit with hydrogel during implantation.

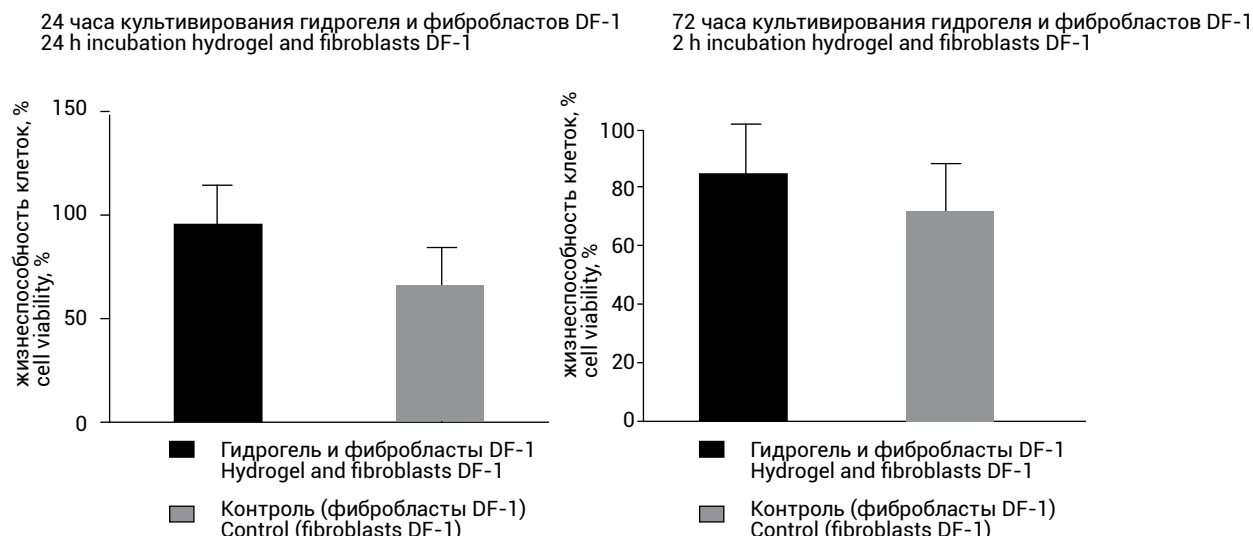


Рис. 2. Жизнеспособность клеточной линии фибробластов DF-1 при культивировании в присутствии гидрогеля в течение 24 и 72 часов.

Fig. 2. The viability of the fibroblasts DF-1 cell line when cultured in hydrogel for 24 and 72 hours.

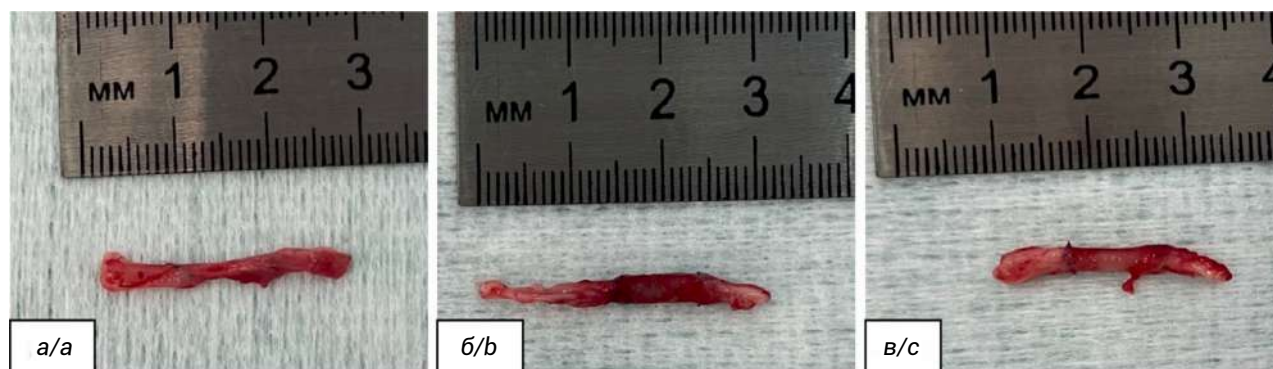


Рис. 3. Внешний вид выделенных нервов на 90-е сут эксперимента: а/а – группа № 1, б/б – группа № 2, в/в – группа № 3.

Fig. 3. Appearance of nerve explants on the 90th day of the experiment: а/а – group No. 1, б/б – group No. 2, в/в – group No. 3.

шающую способность, равновесное набухание, что свидетельствует о подходящей осмотической стабильности.

Оценка цитотоксичности гидрогеля после культивирования с линией DF-1 выявила отсутствие токсического эффекта гидрогеля на основе ВКМ на культуру человеческих фибробластов (**рис. 2**).

Добавление гидрогеля при культивировании человеческих фибробластов показало лучшую выживаемость клеток в сравнении со значениями контрольной группы, что свидетельствовало об отсутствии токсических свойств гидрогеля и возможности применения его в качестве наполнителя кондуита нерва при экспериментальном лечении повреждения периферического нерва.

Макроскопическая картина нервов, выделенных на 90-е сут эксперимента, показала успешную имплантацию: отсутствие фиброзной ткани у животных всех групп,

нечеткая визуальная граница между аутографтом, кондуитами и культиями нерва (**рис. 3**).

Иммуногистохимическая оценка исследуемых образцов аутографтов и кондуитов выявила высокий уровень экспрессии молекул MBP, ChAT и NF в проксимальном отрезке нерва у животных всех групп (**рис. 4**).

Так, у крыс группы № 2 – с кондуитом NeuraGen®, заполненным гидрогелем, КПО участков, экспрессирующих MBP, составил 85,4 [78,3; 89,3] %. При этом аналогичный показатель для ChAT составил 17,4 [14,7; 19,0] %, а для NEFL – 21,6 [17,9; 24,7] %. В группе с аутографтом показатели экспрессии MBP, ChAT, NF были значительно выше, чем показатели остальных групп. В контрольной группе площадь, занимаемая иммунореактивным продуктом в случае MBP составила 94 [87,1; 96,7] %, тогда как ChAT – 22,3 [14,7; 19,0] %, а NEFL – 33,2 [28,7; 35,8] %.

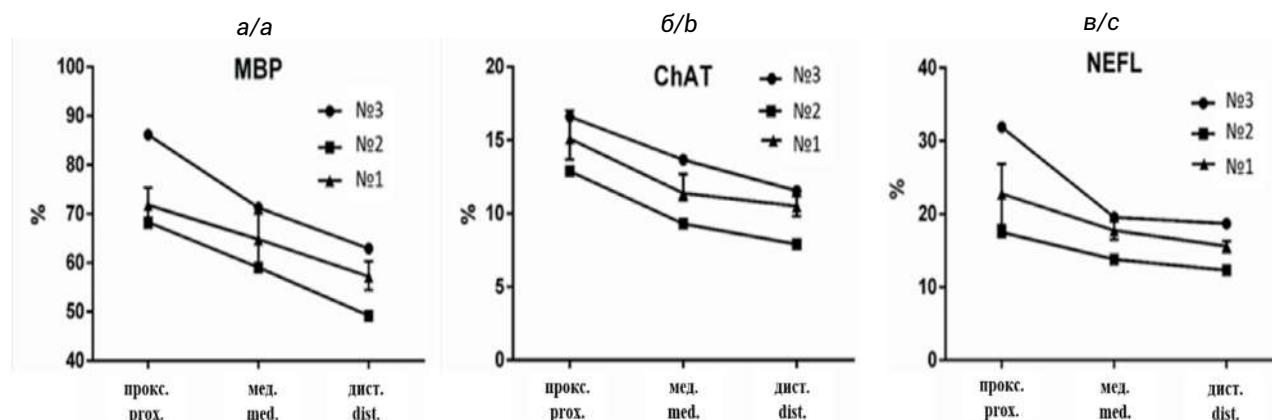


Рис. 4. Коэффициент площади окрашивания различных участков выделенных образцов нерва: а/а – основной белок миелина (MBP), б/б – холинацетилтрансфераза (ChAT), в/в – нейрофиламенты (NEFL). прокс. – проксимальный фрагмент нерва, мед. – медиальный фрагмент нерва, дист. – дистальный фрагмент нерва, № 1 – группа № 1, № 2 – группа № 2, № 3 – группа № 3.

Fig. 4. Staining area ratio of different segments of the explanted nerve samples: а/а – myelin basic protein (MBP), б/б – choline acetyltransferase (ChAT), в/в – neurofilaments (NEFL). prox. – proximal fragment of the nerve explant; med. – medial fragment of the nerve explant; dist. – distal fragment of the nerve explant, № 1 – group 1, № 2 – group 2, № 3 – group 3.

В тоже время группа с кондуитом нерва без гидрогеля имела самые низкие значения экспрессии иммуногистохимических маркеров. КПО MBP и ChAT был в 1,3 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Одновременно с этим КПО NEFL составил 19,9 [17,3; 22,6] %, что в 1,2 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Анализ медиального и дистального участков нерва показал менее интенсивную экспрессию всех исследуемых белков. Сравнение КПО MBP, ChAT, NEFL между группами в медиальном отрезке нерва выявило, что эти величины были выше в контрольной группе, в частности экспрессия MBP составляла 65,3 [59,5; 71,2] %, ChAT – 11,7 [10,2; 12,9] %, а NEFL – 21,4 [19,5; 22,2] % от площади среза. Сравнение аналогичных показателей в группах с кондуитом нерва выявило, что значения площади позитивного окрашивания иммуногистохимических маркеров MBP, ChAT, NF в группе с коллагеновым кондуитом без добавления гидрогеля была меньше показателей контрольной группы в 1,2 раза для MBP ($p < 0,05$), в 1,1 раза для ChAT ($p < 0,05$) и в 1,2 раза NEFL ($p < 0,05$).

Обсуждение

Современные исследования, направленные на модификацию нервных кондуитов для повышения эффективности их применения в терапии дефектов периферических нервов, включают использование различных биологических наполнителей [14–15]. Благодаря заполнению просвета, формированию необходимой микросреды и архитектуры, такие кондуиты показывают положительные результаты. При этом использование в качестве наполнителя гидрогеля является многообещающим подходом [16].

Подбор гидрогеля является важным критерием для формирования комплексной композиции состоящей из нервного кондуита и наполнителя.

Проведенное нами экспериментальное исследование эффективности восстановления дефекта седалищного нерва при использовании нервного кондуита NeuraGen® с гидрогелем продемонстрировало схожие положительные результаты с аутографтом, что согласуется с другими экспериментальными работами. Например, D. Bousalis и соавт. подтвердили эффективность гидрогеля на основе децеллюляризованных периферических нервов крысы [17]. Использование технологии децеллюляризации для получения гидрогеля на основе ВКМ нервов позволило им получить неиммуногенный материал. Исследование *in vivo* показало, что гидрогель оказывает стимулирующее воздействие на клетки нервной ткани (астроциты, шванновские клетки), улучшая их адгезию и рост. Кроме этого, применение заполненных нервных кондуитов наполнителем на основе компонентов ВКМ оказывает положительный эффект на морфологическую структуру нервных волокон в поврежденном нерве.

В работе Z. Huang и соавт. показали, что гидрогель на основе ламинина и гиалуроновой кислоты эффективен в виде наполнителя в коллагеновом кондуите при замещении дефекта периферического нерва у крыс благодаря стимуляции роста нервных волокон, так группы, содержащие гидрогель с наибольшим количеством гиалуроновой кислоты (0,7% вес/объем), имели большее количество дистальных нервных волокон в сравнении с образцами других экспериментальных групп [18]. В исследовании морфометрическая оценка структуры

дистальных образцов нерва выявила, что группа с ауто-трансплантатом имела большую плотность и толщину нервных волокон. Оценка распределения диаметра нервных волокон у групп, участвующих в исследовании продемонстрировала, что нервные волокна диаметром менее 4 мкм преобладали у животных с имплантированными биосинтетическими нервными кондуитами, как с наполнителем, так и без него (89,3–92,8%), в отличие от группы с ауто-трансплантатом (64,2–75,9%). Сравнение образцов с нервными кондуитами между собой определило, что больший прирост нервных волокон диаметром менее 4 мкм наблюдался у нервных кондуитов с наполнителями [18].

В другой работе С. Меуер и соавт. рассматривалась эффективность модификации хитозанового нервного кондуита с помощью его заполнения шванновскими клетками в гидрогеле на основе гиалуроновой кислоты и ламинина [19]. В результате сравнения количественных показателей морфологической структуры нервных волокон всех групп было выявлено, что добавление в хитозановый нервный конduit инкапсулированных гидрогелем шванновских клеток стимулирует более эффективное функциональное восстановление, прирост аксонов и восстановление миелиновой оболочки, чем в аналогичных синтетических нервных кондуитах. Таким образом, полученные в нашем исследовании гистологические данные позволяют предположить, что использование гидрогелей на основе компонентов ВКМ в качестве наполнителя для кондуита может быть более целесообразным, чем применение полых коммерческих биополимерных кондуитов.

Заключение

Коллагеновый конduit нерва NeuraGen® продемонстрировал лучший эффект в закрытии дефекта периферического нерва при его модификации гидрогелем на основе ВКМ. Используемый гидрогель в качестве наполнителя нервного кондуита стимулировал рост нервных волокон и процессы миелинизации, что подтверждает перспективность проведения дальнейших исследований по модификации нервных кондуитов природоподобным гидрогелем для повышения биосовместимости и эффективности его применения при восстановлении повреждений периферических нервов.

Благодарность. Авторский коллектив выражает благодарность сотрудникам учебно-производственного отдела, мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, хирургу отделения сосудистой хирургии № 1 ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Р.А. Виноградову.

Литература

(п.п. 1–4; 6–8; 10; 11; 13–19 см. References)

5. Мелконян К.И., Козмай Я.А., Веревкин А.А., Русинова Т.В., Асякина А.С., Золотавина М.Л. Выбор оптимальной методики для получения различных форм биосовместимых ксенодермальных материалов. *Современные технологии в медицине*. 2022; 14(1): 34–43. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.1.04>
9. Щаницын И.Н., Иванов А.Н., Бажанов С.П., Нинель В.Г., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Стимуляция регенерации периферического нерва: современное состояние, проблемы и перспективы. *Успехи физиологических наук*. 2017; 48(3): 92–112.
12. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Лапик И.В., Шитова А.С., Краснюк И.И. Изучение осмотической активности офтальмологических гелей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018; 3(24): 30–4. EDN: xhdxml

References

1. Rajab T.K., O'Malley T.J., Tchanchaleishvili V. Decellularized scaffolds for tissue engineering: Current status and future perspective. *Artificial Organs*. 2020; 44(10): 1031–43. <https://doi.org/10.1111/aor.13701>
2. Hunsberger J., Neubert J., Wertheim J.A., Allickson J., Atala A. Bioengineering priorities on a path to ending organ shortage. *Current Stem Cell Reports*. 2016; 2: 118–27. <https://doi.org/10.1007/s40778-016-0038-4>
3. Jo Y., Hwang S.H., Jang J. Employing extracellular matrix-based tissue engineering strategies for age-dependent tissue degenerations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(17): 9367. <https://doi.org/10.3390/ijms22179367>
4. Kim Y., Ko H., Kwon I.K., Shin K. Extracellular matrix revisited: roles in tissue engineering. *International neurology journal*. 2016; 20(Suppl 1): S23. <https://doi.org/10.5213/inj.1632600.318>
5. Melkonyan K.I., Kozmai Y.A., Verevkin A.A., Rusinova T.V., Asyakina A.S., Zolotavina M.L. Selection of the optimal method for creating various forms of biocompatible xenodermal materials. *Sovremennye tehnologii v meditsine*. 2022; 14(1): 34. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.1.04> (In Russian)
6. Naahidi S., Jafari M., Logan M., Wang Y., Yuan Y., Bae H. Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications. *Biotechnology advances*. 2017; 35(5): 530–44. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.05.006>
7. Edgar L., Pu T., Porter B., Aziz J.M., Pointe C.L., Asthana A. Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation. *Journal of British Surgery*. 2020; 107(7): 793–800. <https://doi.org/10.1002/bjs.11686>
8. Harris G.M., Madigan N.N., Lancaster K.Z., Enquist L.W., Windebank A.J., Schwartz J. Nerve guidance by a decellularized fibroblast extracellular matrix. *Matrix Biology*. 2017; 60: 176–89. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.08.011>
9. Shchaniyn I.N., Ivanov A.N., Bazhanov S.P., Ninel' V.G., Puchin'yan D.M., Norokin I.A. Stimulyaciya regeneracii perifericheskogo nerva: sovremennoe sostoyanie, problemy i perspektivy. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2017; 48(3): 92–112. (In Russian)
10. Jahromi M., Razavi S., Bakhtiari A. The advances in nerve tissue engineering: From fabrication of nerve conduit to in vivo nerve regeneration assays. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2019; 13(11): 2077–100. <https://doi.org/10.1002/term.2945>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

11. Raza C., Riaz H.A., Anjum R. Repair strategies for injured peripheral nerve. *Life sciences*. 2020; 243: 117308. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117308>
12. Anurova M.N., Bahrushina E.O., Lapik I.V., Shitova A.S., Krasnyuk I.I. The study of osmotic activity of ophthalmic gels. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2018; 3(24): 30–4. EDN: xydxml
13. Cramer M.C., Badylak S.F. Extracellular matrix-based biomaterials and their influence upon cell behavior. *Annals of biomedical engineering*. 2020; 48(7): 2132–53. <https://doi.org/10.1007/s10439-019-02408-9>
14. Fornasari B.E., Carta G., Gambarotta G., Raimondo S. Natural-based biomaterials for peripheral nerve injury repair. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020; 8: 554257. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.554257>
15. Deng P., Chen F., Zhang H., Chen Y., Zhou J. Multifunctional double layer composite hydrogel conduit based on chitosan for peripheral nerve repairing. *Advanced Healthcare Materials*. 2022; 11(13): 2200115. <https://doi.org/10.1002/adhm.202200115>
16. Crook B.S., Cullen M.M., Pidgeon T.S. The role of tissue engineering and three-dimensional – filled conduits in bridging nerve gaps: a review of recent advancements. *Journal of Hand Surgery Global Online*. 2024; 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jhsg.2024.01.024>
17. Bousalis D., McCrary M.W., Vaughn N., Hlavac N., Evering A., Kolli S., et al. Decellularized peripheral nerve as an injectable delivery vehicle for neural applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2022; 10(3): 595–611. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37312>
18. Huang Z., Kankowski S., Ertekin E., Almog M., Nevo Z., Rochkind S. Modified hyaluronic acid-laminin-hydrogel as luminal filler for clinically approved hollow nerve guides in a rat critical defect size model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(12): 6554. <https://doi.org/10.3390/ijms22126554>
19. Meyer C., Wrobel S., Raimondo S., Rochkind S., Heimann C., Shahar A., et al. Peripheral nerve regeneration through hydrogel-enriched chitosan conduits containing engineered Schwann cells for drug delivery. *Cell transplantation*. 2016; 25(1): 159–82. <https://doi.org/10.3727/096368915x688010>

Сведения об авторах:

Мелконян Карина Игоревна, канд. мед. наук, доцент, зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Русинова Татьяна Викторовна, канд. биол. наук, науч. сотр. отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Асякина Алевтина Сергеевна, мл. науч. сотр., лаб. фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Чупрынин Глеб Павлович, лаборант-исследователь, лаб. фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Фоменко Александра Анатольевна, лаборант-исследователь, лаб. фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Солоп Елизавета Александровна, лаборант-исследователь, лаб. фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.