



## Оценка эффективности экспериментального применения коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем, для замещения дефекта периферического нерва

©К.И. Мелконян<sup>1\*</sup>, Т.В. Русинова<sup>1</sup>, А.С. Асякина<sup>1</sup>, А.А. Фоменко<sup>1</sup>, Е.А. Солон<sup>1</sup>, Г.П. Чупрынин<sup>1</sup>, Р.А. Виноградов<sup>1</sup>, О.Ю. Антонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пущино, Россия

\* К.И. Мелконян, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, cnil.ksma@yandex.ru

Поступила в редакцию 26 октября 2023 г. Исправлена 15 января 2024 г. Принята к печати 19 января 2024 г.

### Резюме

**Актуальность:** Современные исследования показывают, что использование полых кондуитов в сочетании с различными наполнителями синтетической и биологической природы значительно ускоряет процессы восстановления функциональной активности периферических нервов. Одним из таких наполнителей может служить гидрогель на основе внеклеточного матрикса дермы, который содержит поверхностные лиганды, способные обеспечивать топографические и биологические сигналы для регенерации нервов.

**Цель исследования:** Провести оценку эффективности восстановления седалищного нерва крысы при использовании дермального гидрогеля в качестве наполнителя в коллагеновом кондуите в эксперименте *in vivo*.

**Материалы и методы:** В исследовании оценивалась эффективность коллагенового кондуита NeuraGen<sup>®</sup>, заполненного дермальным гидрогелем, в сравнении с аутографтом и полым коллагеновым кондуитом NeuraGen<sup>®</sup> при экспериментальном лечении дефекта седалищного нерва крысы более 1 см. Резекция седалищного нерва проводилась на крысах-самцах линии *Wistar*. На 30-, 60- и 90-е сут. после имплантации рассчитывали седалищный функциональный индекс (Sciatic Functional Index, SFI) и соотношение обхвата голени оперированной лапы к интактной. На 90-е сут. эксперимента проводили электрофизиологические тесты и затем осуществляли эксплантацию образцов для гистологического окрашивания гематоксилин-эозином.

**Результаты:** При оценке SFI-теста и электрофизиологических параметров были отмечены сопоставимые показатели функционального восстановления нерва у группы животных с аутографтом и группы с имплантацией коллагенового кондуита NeuraGen<sup>®</sup>, заполненного дермальным гидрогелем. В группе с имплантацией полого коллагенового кондуита NeuraGen<sup>®</sup> наблюдалась атрофия мышечной ткани, низкие показатели SFI-теста, скорости и продолжительности потенциала действия нервного импульса. Гистологический анализ образцов коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем, продемонстрировал участки разрастания глии и отсутствие выраженной дегенерации нервных волокон на всем протяжении по сравнению с аутографтом, что свидетельствовало о регенерации нервных волокон.

**Заключение:** При проведении оценки эффективности восстановления седалищного нерва крысы было выявлено, что коллагеновый кондуит NeuraGen<sup>®</sup>, заполненный дермальным гидрогелем, обеспечивает функционально-морфологическую интеграцию с нервом по сравнению с аутографтом. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшей разработки и усовершенствования существующих нервных кондуитов.

**Ключевые слова:** коллагеновый кондуит, дермальный гидрогель, повреждение седалищного нерва, NeuraGen<sup>®</sup>

**Цитировать:** Мелконян К.И., Русинова Т.В., Асякина А.С. и др. Оценка эффективности экспериментального применения коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем, для замещения дефекта периферического нерва. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):105–112. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-105-112>

## Evaluating the Effectiveness of the Experimental Use of the Collagen Conduit Filled With Dermal Hydrogel to Repair a Peripheral Nerve Defect

©Karina I. Melkonian<sup>1\*</sup>, Tatyana V. Rusinova<sup>1</sup>, Alevtina S. Asyakina<sup>1</sup>, Alexandra A. Fomenco<sup>1</sup>, Elizaveta A. Solop<sup>1</sup>, Gleb P. Chuprynin<sup>1</sup>, Roman A. Vinogradov<sup>1</sup>, Olga Y. Antonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation

\* Karina I. Melkonian, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, cnil.ksma@yandex.ru

Received: October 26, 2023. Received in revised form: January 15, 2024. Accepted: January 19, 2024.



## Abstract

**Background:** Current studies show that hollow conduits in combination with various synthetic and biological fillers significantly accelerate functional recovery of peripheral nerves. One of such fillers can be a hydrogel based on the extracellular matrix of the dermis, which contains surface ligands capable of providing topographic and biological signals for nerve regeneration.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of rat sciatic nerve regeneration using a collagen conduit filled with dermal hydrogel in an *in vivo* experiment.

**Materials and methods:** We evaluated the effectiveness of the NeuraGen® collagen conduit filled with dermal hydrogel and compared it with that of an autograft and the NeuraGen® hollow collagen conduit in experimental treatment of rat sciatic nerve defects larger than 1 cm. Male Wistar rats underwent sciatic nerve resection. We calculated the Sciatic Functional Index (SFI) and ratio of the calf circumference in an operated limb to that in an intact limb on days 30, 60, and 90 after implantation. We performed electrophysiological tests and explanted samples for hematoxylin-eosin staining on day 90 of the experiment.

**Results:** When assessing the SFI and electrophysiological parameters, the group of animals with autografts and the group with the NeuraGen® collagen conduits filled with dermal hydrogel demonstrated similar results. We observed muscle atrophy, low SFI scores, and low velocity and short duration of the action potential in the group with the hollow NeuraGen® collagen conduits. Histological analysis of explanted samples of the collagen conduits filled with dermal hydrogel demonstrated areas of glial proliferation and the absence of pronounced degeneration of nerve fibers throughout the implant compared with autografts, indicating functional regeneration of nerve fibers.

**Conclusions:** Evaluation of the effectiveness of rat sciatic nerve regeneration showed that the NeuraGen® collagen conduit filled with dermal hydrogel provides functional and morphological integration with the nerve compared with an autograft. Our findings can be used for further development and improvement of nerve conduits.

**Keywords:** collagen conduit, dermal hydrogel, sciatic nerve injury, NeuraGen®

**Cite this article as:** Melkonian KI, Rusinova TV, Asyakina AS, et al. Evaluating the effectiveness of the experimental use of the collagen conduit filled with dermal hydrogel to repair a peripheral nerve defect. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):105–112. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-105-112>

## Введение

Травматические повреждения периферических нервов зачастую приводят к снижению или полной потере двигательной и чувствительной активности. Хирургическое лечение таких травм включает в себя применение аутографта – «золотого стандарта», однако его использование имеет ряд серьезных ограничений: сложность подбора нерва необходимых размеров, дополнительную травматизацию, болевой синдром донорского участка и продолжительный реабилитационный период [1]. В связи с этим многие исследования направлены на поиск и разработку альтернативных вариантов нервных кондуитов, которые должны содержать внутреннюю среду, стимулирующую восстановительные процессы нервных волокон [2]. В качестве внутренней среды кондуита исследуются такие наполнители, как цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), стволовые клетки, шванновские клетки и различные нейротрофические факторы [3]. Коллаген, гиалуроновая кислота, фибриновые гели, альгинат, агароза и хитозан также широко используются для регенерации нервов, так как могут выступать адгезионными факторами для интегриновых рецепторов шванновских клеток [4]. Внутренняя сеть белков внеклеточного матрикса (ВКМ) и молекул клеточной адгезии обеспечивает регенерацию аксонов, а также миграцию и пролиферацию шванновских клеток (из проксимальных и дистальных культей нервов), так как она обуславливает топографические и биологические сигналы для достижения функциональной регенерации нервов [4, 5]. Компоненты ВКМ необходимы на раннем этапе развития нервной системы, во время которого фибронектин участвует в миграции и дифференцировке клеток нервного гребня, а ламинин является основным белком, участвующим в успешной миелинизации аксонов [6]. Таким обра-

зом, использование наполнителя, полученного из ВКМ дермы, содержащего в большом количестве коллаген, фибронектин и ламинин, будет перспективным для оптимизации процесса регенерации нервов.

## Цель

Провести оценку эффективности восстановления седалищного нерва крысы при использовании дермального гидрогеля в качестве наполнителя в коллагеновом кондуите в эксперименте *in vivo*.

## Материалы и методы

Проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях («European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes», Страсбург, 1986 г.). Кормление осуществлялось в соответствии с суточными нормами (Приказ ректора ФГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России от 09.07.2015 г. № 527 «О создании комиссии по определению норм кормления лабораторных животных»).

В исследовании использовались самцы крыс линии *Wistar* массой тела  $190 \pm 20$  г ( $n = 15$ ). Всем животным моделировали дефект седалищного нерва длиной 1 см. Лабораторные животные были случайным образом разделены на три группы: группа 1 – имплантация коллагенового кондуита NeuraGen® размером

1,5 мм×1 см (Integra, США), заполненного дермальным гидрогелем (n = 5); группа 2 – имплантация полового кондуита NeuraGen® размером 1,5 мм×1 см (n = 5); группа 3 (контрольная группа) – имплантация аутографта длиной 1 см (n = 5) (рис. 1).

Выведение из эксперимента лабораторных животных осуществлялось на 90-е сут. с помощью инъекции 15 мг/кг золазепам и 15 мг/кг тилетамина (Золетил 100, Вирбак, США).

### Получение дермального гидрогеля

Основой для создания гидрогеля были лоскуты дермы поросенка породы Ландрас (самец, возраст 2 мес.). Забор дермы проводили после удаления эпидермиса с боковых поверхностей и спины животного с помощью электродерматома, образцы дермы упаковывали в зип-пакеты и хранили при температуре –80 °С. Дермальный гидрогель получали с помощью щелочного гидролиза 5%-м раствором гидроксида натрия дермы свиньи в соотношении 1:5 в течение 22 ч, затем промывали очищенной водой до значений pH 7,5–8.

Дермальный гидрогель имел гелевую структуру, был прозрачным, плотным, гомогенным, осмотически активным и не проявлял тиксотропных свойств. Содержание компонентов ВКМ составило (на 1 г гидрогеля, содержащего 20,9 мг сухого вещества): суммарный коллаген – 1,93%, нативный коллаген I типа – 1,03%, гиалуроновая кислота – 0,015%; N-сульфатированные гликозаминогликаны – 0,0951%; O-сульфатированные гликозаминогликаны – 0,0069%; ДНК – 0,00048%.

В готовый дермальный гидрогель добавляли 1%-й раствор антибиотика-антимикотика (Gibco, Thermo Scientific, США) и хранили при температуре +4 °С. Коллагеновый кондуит NeuraGen® заполняли дермальным гидрогелем объемом 200 мкл непосредственно во время имплантации.

### Проведение имплантации

Животных вводили в общий изофлурановый наркоз (индукция 2–5%, поток 0,25–4% (Миралек, Китай) и осуществляли хирургический доступ к правому седалищному нерву посредством разреза прилежащих тканей длиной 3 ± 0,4 см. У животных удаляли сегмент нерва длиной 1 ± 0,2 см до бифуркации и проводили ортотопическую имплантацию с помощью 5 эпинеуральных швов с каждой стороны разреза шовным материалом Prolene 9/0 (Johnson&Johnson, США). В контрольной группе выделенный нерв поворачивали на 180 ° вокруг его продольной оси и также проводили ортотопическую имплантацию с помощью эпинеуральных швов. Для закрытия дефекта кожи и мышц использовали шовный материал Ethilon 3/0 (Johnson&Johnson, США) и обрабатывали аэрозольным спреем Террамицин (Zoetis, США).

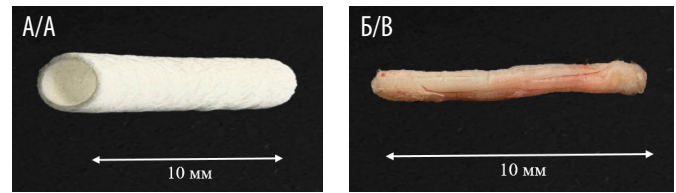


Рисунок 1. Внешний вид коллагенового кондуита NeuraGen® (А) и аутографта – участка седалищного нерва крысы (Б)  
Figure 1. Appearance of the NeuraGen® collagen conduit (A) and rat sciatic nerve (autograft) (B)

### Седалищный функциональный индекс

На 30-, 60- и 90-е сут. после проведения имплантации подошвенную поверхность задних лап крыс обрабатывали красящими растворами: интактную лапу – фуксином (Loba Chemie, Индия), оперированную лапу – бриллиантовым зеленым (ООО «Леккер», Россия), разведенными в глицерине (1:50). Далее крысу помещали в коридор длиной 80 см, застеленный бумагой для фиксации отпечатков. Седалищный функциональный индекс (Sciatic Functional Index, SFI) рассчитывали по формуле [7]:

$$SFI = -\frac{38.3(OPL - NPL)}{NPL} + \frac{109.5(OTS - NTS)}{NTS} + \frac{13.3(OIT - NIT)}{NIT} - 8.8,$$

где PL – длина отпечатка задней лапы (расстояние от пятки до вершины третьего пальца), TS – разведение пальцев (расстояние между первым и пятым пальцами), IT – промежуточное разведение пальцев (расстояние от второго до четвертого пальца), N – показатели интактной лапы, O – показатели оперированной лапы.

Полученные значения округляли до целых. Значения SFI, близкие к нулю, интерпретировали как нормальную функцию седалищного нерва, значения SFI, близкие к –100, свидетельствовали о полной потере функции.

### Соотношение обхвата голени оперированной конечности к интактной

На 30-, 60- и 90-е сут. эксперимента измерялись обхваты голени на оперированной и интактной конечностях с помощью измерительной ленты в миллиметрах (мм) в срединной части голени и сравнивались между группами в динамике. Измерения проводились в трех итерациях.

### Электрофизиологическая оценка восстановления седалищного нерва

Для оценки передачи нервного импульса к дистальной части поврежденного седалищного нерва проводили электрофизиологическое тестирование через 90 сут. после эксперимента. Исследуемый седалищный нерв был отделен от окружающих тканей. Стимулирующие электроды вводили в проксимальную часть седалищного нерва перед нервным кондуитом. Для регистрации нейрограммы с помощью



манипулятора регистрирующие электроды вводили в нерв крысы дистальнее места повреждения. Заземляющий электрод фиксировали в мягких тканях на той же конечности животного. Регистрация нейрограммы производилась с помощью усилителя биосигналов DL312AM-401 NeuroBioLab (NeuroBioLab, Россия). Стимулы подавались с помощью стимулятора Winston A65 и двух монофазных изоляторов постоянного тока SC-100 (Winston Electronics Co, Милбрей, Калифорния). Силу тока постепенно увеличивали до появления ответной реакции в нерве (пороговое значение). Частотно-амплитудные характеристики нейрограммы анализировались с помощью программы AxoScore 9.0 (Axon Instruments, США). Для каждой настройки силы тока импульс повторялся примерно 10 раз, а измерения при этом токе усреднялись для анализа (стандартное отклонение по десяти измерениям в каждом случае составляло  $\pm 0,05$  А для всех значений).

По кривым потенциала действия измеряли латентность (в мс) от артефакта стимула до начала отклонения отрицательной волны, длительность пика потенциала действия (в мс). Скорость проведения потенциала действия измеряли путем деления расстояния (в мм) между стимулирующим и регистрирующим электродами на латентное время [8, 9]. Для каждого животного строили три кривые потенциала действия, затем вычисляли средние значения исследуемых параметров.

### Гистологический анализ биопсийных образцов

Для каждого эксплантированного образца выполняли по 3 поперечных среза: один проксимальный (до места вшивания), один дистальный (после места вшивания) и один медиальный по отношению к замещаемому фрагменту нерва. Проводили окрашивание гематоксилином Гарриса (BioVitrum, Россия) и эозином (Sigma-Aldrich, США). Исследование проводили с использованием микроскопа Olympus CX41 (Olympus, Япония).

### Статистический анализ

Анализ полученных экспериментальных данных проводили с помощью программного обеспечения Graph Pad Prism (version 6.04), пакета программ Microsoft Office Excel 2016; для определения различий значений различных функциональных параметров между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, внутри групп – критерий Вилкоксона в связи с небольшим объемом выборки. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), а уровень значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

При визуальной оценке у крыс с дефектом седалищного нерва в ходе эксперимента было отмечено волочение прооперированной лапы и увеличение

длины следа по отношению к интактной конечности. SFI-тест показал, что в группе 1 значения функционального индекса седалищного нерва были значительно выше по сравнению с группой 2 на всех сроках эксперимента. При этом на 90-е сут. средний показатель SFI животных группы 1 был максимальным по отношению к предыдущим срокам исследования и составил  $-48 \pm 2$ . Показатели групп с имплантацией аутографта и коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем, не отличались по отношению друг к другу ( $p < 0,05$ ) на 90-е сут. эксперимента (рис. 2).

Через 90 дней после имплантации на место дефекта седалищного нерва двух типов кондуита у крыс группы 1 и группы 2 наблюдалось уменьшение обхвата голени оперированной конечности по сравнению со здоровой лапой, что говорит о нарушении иннервации и частичной мышечной атрофии икроножной мышцы. Соотношение обхвата голени прооперированной конечности по отношению к интактной у крыс группы 1 составило 86%, у крыс группы 2 – 67%, у крыс группы 3 – 98% (рис. 3А).

Для измерения электрофизиологических параметров седалищного нерва у крыс различных групп проводилась регистрация значений скорости проведения возбуждения и длительности потенциала действия (ПД). Исследование животных в контрольной группе 3 (аутографт) показало, что скорость проведения возбуждения и длительность ПД были выше по сравнению с группой 2, где использовался только NeuraGen® ( $p_{1,2} < 0,05$ ), и с группой 1, где был имплантирован коллагеновый конduit NeuraGen® с дермальным гидрогелем в качестве наполнителя ( $p_{1,2} < 0,05$ ) (рис. 3Б, В).

Визуальная макроскопическая картина в месте имплантации на 90-е сут. показала отсутствие явной воспалительной реакции и фиброзной ткани у животных всех групп (рис. 4).

У животных группы 3 при гистологическом анализе образцов проксимальной части нерва наблюдалась слабо выраженная дегенерация нервных волокон, в тканях отсутствовали воспаление и глиоз (рис. 5А). В образцах медиального фрагмента и дистального участка нерва присутствовали нервные волокна и был незначительный глиоз тканей (рис. 5Б, В), что свидетельствует о полноценной морфофункциональной интеграции аутографта и регенерации нерва.

Морфогистологический анализ биоптатов группы 2 продемонстрировал отсутствие воспалительной реакции, в проксимальной части материала не наблюдалось дегенерации нервных волокон (рис. 5Г). В медиальной и дистальной частях имплантированного NeuraGen® были отмечены выраженные оксифильные массы, чередующиеся с обильным глиозом тканей (рис. 5Д, Е).

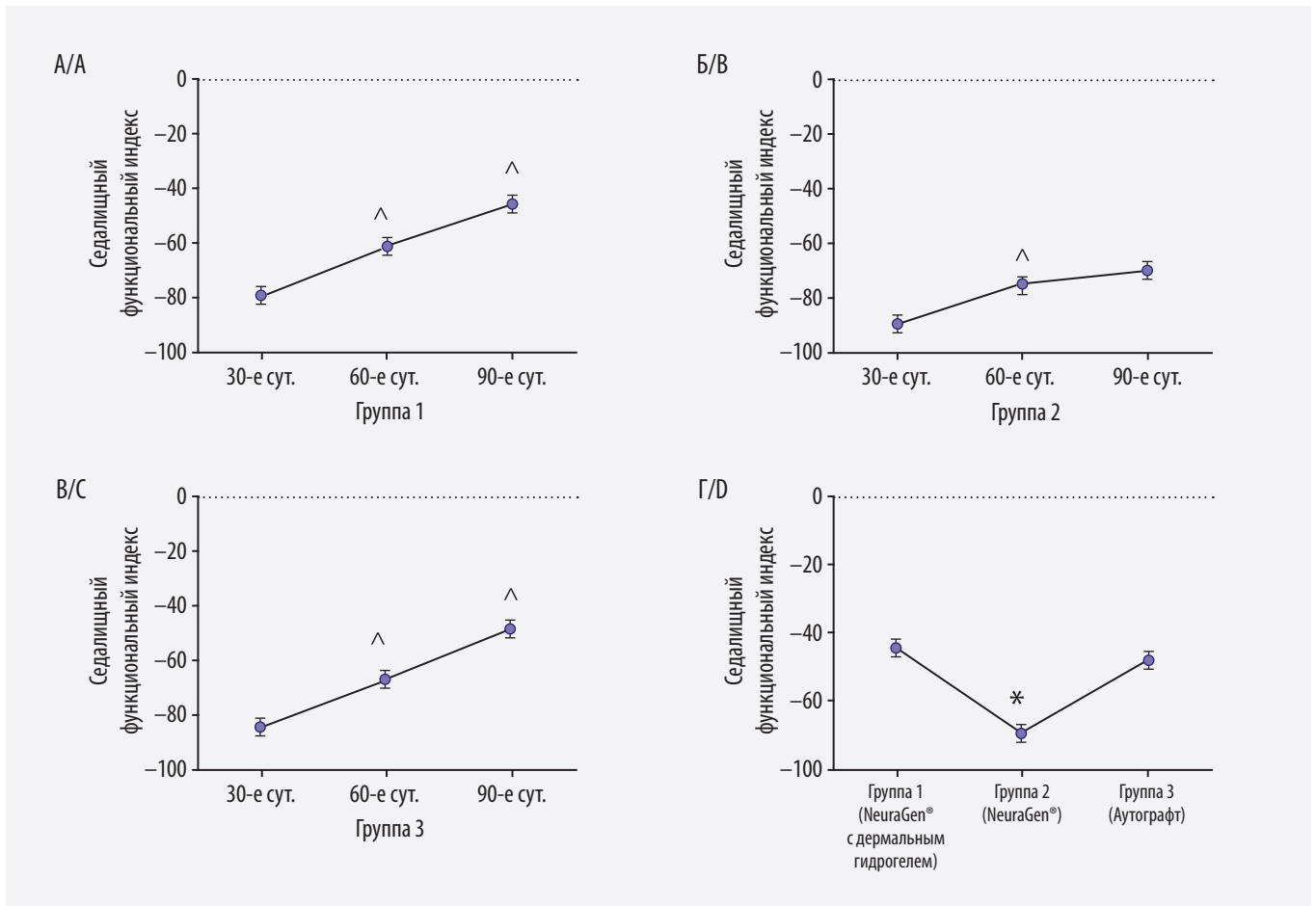


Рисунок 2. Седативный функциональный индекс (SFI): А – группа 1 (NeuraGen®, заполненный дермальным гидрогелем); Б – группа 2 (NeuraGen®); В – группа 3 (аутографт); Г – значения SFI для всех групп на 90-е сут. эксперимента. \* – отличие значений от контрольной группы (группы 3),  $p < 0,05$ ; ^ – отличие значений от предыдущего срока исследования внутри группы,  $p < 0,05$

Figure 2. Sciatic Functional Index (SFI): A – group 1 (NeuraGen® with dermal hydrogel); B – group 2 (NeuraGen®); C – group 3 (autograft); D – SFI scores for all groups on day 90 of the experiment. \* – difference in scores from the control group (group 3),  $P < .05$ ; ^ – difference in scores from the previous study period within the group,  $P < .05$

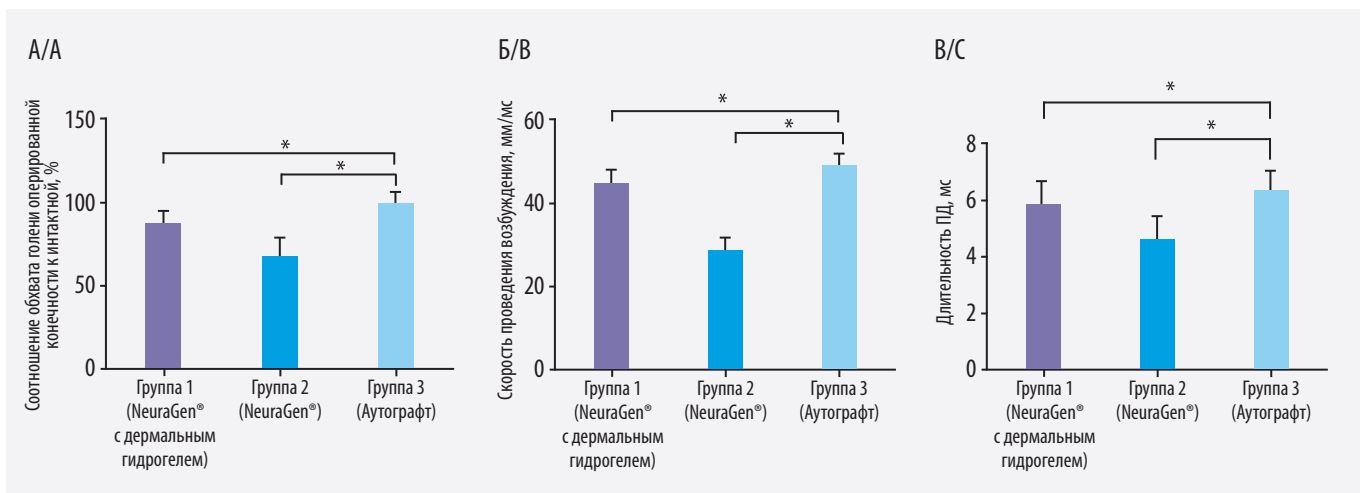


Рисунок 3. Анализ функционального восстановления седалищного нерва: А – соотношение обхвата голени оперированной конечности к интактной; Б – скорость проведения возбуждения по седалищному нерву; В – длительность потенциала действия. \* – различия значимы относительно контрольной группы (группы 3),  $p < 0,05$

Figure 3. Restoration of sciatic nerve functions: A – ratio of the calf circumference in an operated limb to that in an intact limb; B – sciatic nerve conduction velocity; C – duration of the action potential. \* – differences are significant relative to the control group (group 3),  $P < .05$

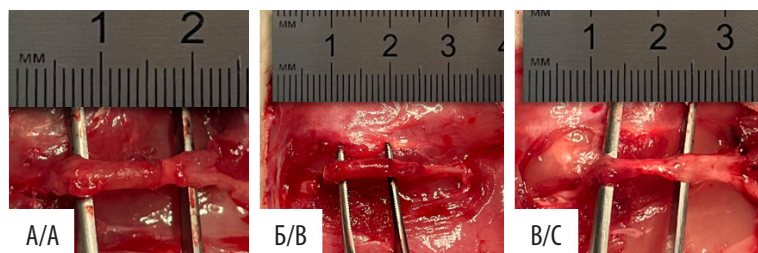


Рисунок 4. Внешний вид коллагенового кондуита (А), коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем (Б), аутографта (В) на 90-е сут. эксперимента

Figure 4. Appearance of a collagen conduit (A), a collagen conduit filled with dermal hydrogel (B), an autograft (C) on day 90 of the experiment

При анализе биопсийных образцов животных группы 1 гистологическая картина характеризовалась отсутствием воспалительной реакции и слабо выраженной дегенерацией нервных волокон (рис. 5Ж, 3, И). В дистальной части материала были обнаружены участки разрастания глии (рис. 5И).

### Обсуждение

Широко известно, что полые коллагеновые кондуиты, в частности NeuraGen®, NeuraWrap™, NeuroFlex®, NeuroMatrix®, являются биосовместимыми материалами, предназначенными для восстановления повреждений периферических нервов [10]. Однако их использование может приводить к атрофии мышц-мишеней и гораздо более низкому уровню регенерации аксонов, чем те, просвет которых заполнен различными гидрогелевыми материалами [2], что также было продемонстрировано в нашем исследовании. Так, в исследовании G.H. Farjah и соавт. (2017) оценивали эффективность наполнителя в виде ЦСЖ в коллагеновом кондуите, где

показатели SFI-теста в группе с аутографтом были ниже, чем в группе кондуитов с наполнителем. Скорость проведения импульса в группе коллагеновых кондуитов с наполнителем в виде ЦСЖ составляла  $39,7 \pm 3,53$  м/с, а в группе аутографта  $30,05 \pm 4,71$  м/с по данным электрофизиологических тестов, что авторы интерпретировали как эффективное функциональное восстановление периферического нерва [11]. В исследовании T. Meder и соавт. (2021) оценивали эффективность гидрогеля, полученного из децеллюляризованного нерва свиньи, используемого в качестве наполнителя просвета силиконовых нервных кондуитов, по отношению к аутографту и полному силиконовому кондуиту [12]. Было показано, что у крыс с имплантацией силиконового кондуита, заполненного гидрогелем, электрофизиологические и гистологические результаты соответствовали результатам имплантации аутографта на 24-й неделе эксперимента. Однако в данный период эксперимента было установлено, что значения SFI-теста для аутографта были выше. В нашем исследовании

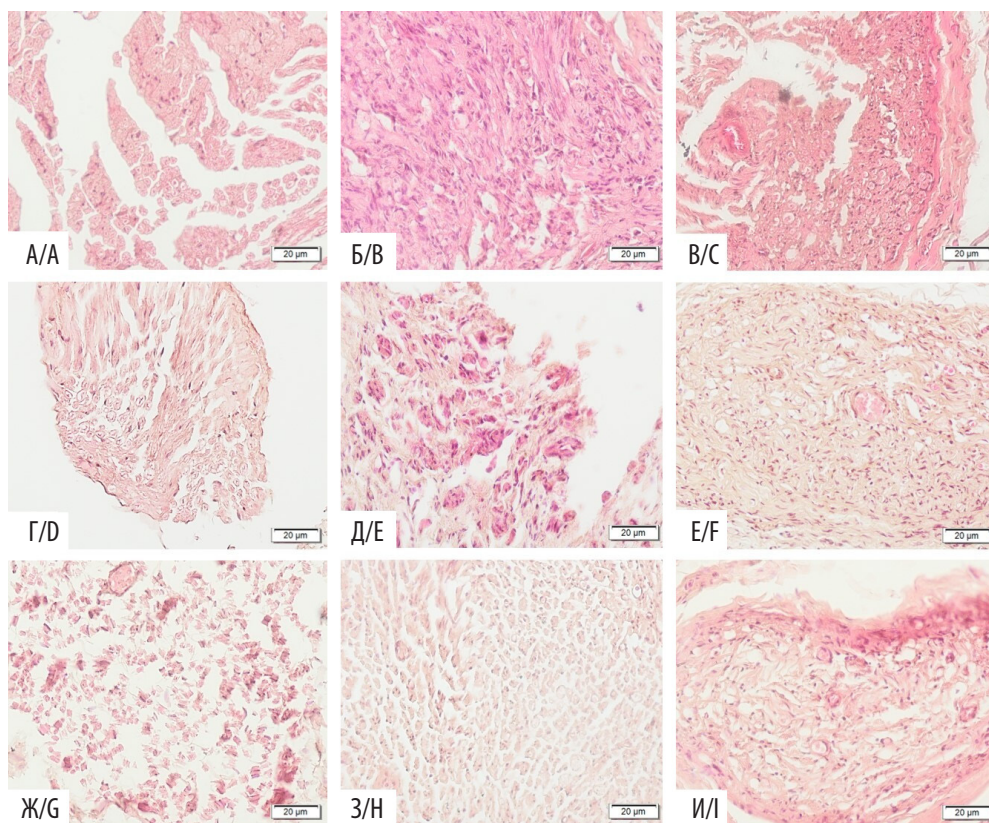


Рисунок 5. Гистологическая картина эксплантированных образцов на 90-е сут. эксперимента: А, Б, В – контрольная группа 3 (аутографт); Г, Д, Е – группа 2 (NeuraGen®); Ж, 3, И – группа 1 (NeuraGen®, заполненный дермальным гидрогелем); А, Г, Ж – проксимальный участок нерва; Б, Д, 3 – медиальный участок нерва; В, Е, И – дистальный участок нерва. Гематоксин-эозин, ув.  $\times 40$

Figure 5. Histologic patterns of explanted samples on day 90 of the experiment: A, B, C – control group 3 (autograft); D, E, F – group 2 (NeuraGen®); G, H, I – group 1 (NeuraGen®, filled with dermal hydrogel); A, D, G – proximal part of the nerve; B, E, H – medial part of the nerve; C, F, I – distal part of the nerve. Hematoxylin-eosin, mag.  $\times 40$



функциональное восстановление нервов по данным электрофизиологических тестов в группах с кондуитами было менее эффективно по сравнению с контрольной группой, что может быть обусловлено отсутствием специфических факторов роста и белков в дермальном гидрогеле по сравнению с гелем из матрикса нерва. В то же время проведение SFI-теста в нашем исследовании показало, что значения группы 1 улучшались на протяжении всего периода эксперимента и не отличались от группы 3.

Гистологическая оценка эксплантированных образцов в рамках нашего исследования показала, что результаты регенерации поврежденных участков нервов при имплантации NeuraGen® с дермальным гидрогелем были сопоставимы с данными, полученными при исследовании группы животных, которым был имплантирован аутографт, при этом в группе с имплантацией полого коллагенового кондуита NeuraGen® не было отмечено признаков регенерации нерва. Аналогичные результаты получены в исследованиях J. Du и соавт. (2017), где была проведена сравнительная оценка полого кондуита из хитозана, аутографта и нескольких типов имплантатов, состоящих из хитозановой трубки, заполненной фибриновыми гидрогелями [13]. Установлено, что в группе крыс с имплантацией полого кондуита была отмечена недостаточная регенерация аксонов и ограниченное функциональное восстановление, поэтому авторы выдвинули гипотезу о влиянии внутрипросветного микроокружения на регенерацию и восстановление нерва. В работе Н. Ху и соавт. (2022) изучались кондуиты из синтетического материала, заполненные биоконъюгированным гидрогелем гиалуроновой кислоты и хитозана [14]. Инъекции гидрогеля в просвет кондуита способствовали восстановлению поврежденных нервов, что следовало из более высоких значений среднего диаметра аксонов, толщины миелиновой оболочки, диаметра и плотности миелинизированных нервных волокон по сравнению с результатами данных показателей после имплантации полых кондуитов.

### Заключение

При проведении оценки эффективности восстановления седалищного нерва крысы было выявлено, что коллагеновый кондуит, заполненный дермальным гидрогелем, обеспечивает функционально-морфологическую интеграцию с нервом и частичное восстановление нервной ткани на 90-е сут. после имплантации по сравнению с аутографтом. Результаты исследования позволяют предположить, что коллагеновый кондуит, заполненный дермальным гидрогелем, может улучшить функциональное восстановление периферического нерва и быть аналогом хирургического лечения с помощью аутопластики.

### Вклад авторов

*Разработка концепции и дизайна исследования:*

К.И. Мелконян, Т.В. Русинова

*Проведение имплантации:* Р.А. Виноградов, А.С. Асякина, К.И. Мелконян

*Сбор, анализ и интерпретация данных:* К.И. Мелконян, Т.В. Русинова, А.С. Асякина, А.А. Фоменко, Г.П. Чупрынин, Е.А. Солоп, Р.А. Виноградов

*Подготовка и редактирование текста:* все авторы

*Проведение статистического анализа:* Г.П. Чупрынин

### Author contributions

*Concept and design:* Melkonian, Rusinova

*Implantation:* Vinogradov, Asyakina, Melkonian

*Acquisition, analysis, or interpretation of data:* Melkonian, Rusinova, Asyakina, Fomenco, Chuprynin, Solop, Vinogradov

*Manuscript drafting and revising:* All authors

*Statistical analysis:* Chuprynin

### Литература/References

1. Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(23):2144–2151. PMID: 24306702. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00704>
2. Тутуров А.О., Пятин В.Ф., Сергеев С.М. Перспективы развития технологий восстановления протяженных дефектов нервов с помощью кондуитов. *Политравма.* 2019;(2):95–101.  
Tuturov AO, Pyatin VF, Sergeev SM. Prospects for development of technologies for restoration of extended nerve defects with use of conduits. *Polytrauma.* 2019;(2):95–101. (In Russ.).
3. Пятин В.Ф., Тутуров А.О. Значение состава внутренней среды кондуитов для активации роста аксонов при протяженных дефектах периферических нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4):100–105. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041100>
4. Pyatin VF, Tuturov AO. Significance of the composition of conduit internal environment for the activation of axon growth in patients with extended peripheral nerve defects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im SS Korsakova.* 2019;119(4):100–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041100>
5. de Luca AC, Lacour SP, Raffoul W, di Summa PG. Extracellular matrix components in peripheral nerve repair: how to affect neural cellular response and nerve regeneration?. *Neural Regen Res.* 2014;9(22):1943–1948. PMID: 25598773. PMCID: PMC4283273. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.145366>
6. Daly WT, Yao L, Abu-rub MT, et al. The effect of intraluminal contact mediated guidance signals on axonal mismatch during peripheral nerve repair. *Biomaterials.* 2012;33(28):6660–6671. PMID: 22738778. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.06.002>
7. Gardiner NJ. Integrins and the extracellular matrix: key mediators of development and regeneration of the sensory nervous system. *Dev Neurobiol.* 2011;71(11):1054–1072. PMID: 21761574. <https://doi.org/10.1002/dneu.20950>
8. Navarro X. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration and target reinnervation in animal models: a critical overview. *Eur J Neurosci.* 2016;43(3):271–286. PMID: 26228942. <https://doi.org/10.1111/ejn.13033>
9. Song S, McConnell KW, Amores D, et al. Electrical stimulation of human neural stem cells via conductive polymer nerve guides enhances peripheral nerve recovery. *Biomaterials.* 2021;275:120982. PMID: 34214785. PMCID: PMC8325644. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120982>
10. Oh SH, Kang JG, Kim TH, et al. Enhanced peripheral nerve regeneration through asymmetrically porous nerve guide conduit with nerve growth factor gradient. *J Biomed Mater Res*

A. 2018;106(1):52–64. PMID: 28875561. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36216>

10. Sensharma P, Madhumathi G, Jayant RD, Jaiswal AK. Biomaterials and cells for neural tissue engineering: current choices. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;77:1302–1315. PMID: 28532008. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.264>

11. Farjah GH, Dolatkah MA, Pourheidar B, Heshmatian B. The effect of cerebrospinal fluid in collagen guide channel on sciatic nerve regeneration in rats. *Turk Neurosurg*. 2017;27(3):453–459. PMID: 27593797. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.16004-15.2>

12. Meder T, Prest T, Skillen C, et al. Nerve-specific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regen Med*. 2021;6(1):69. PMID: 34697304. PMCID: PMC8546053. <https://doi.org/10.1038/s41536-021-00174-8>

13. Du J, Liu J, Yao S, et al. Prompt peripheral nerve regeneration induced by a hierarchically aligned fibrin nanofiber hydrogel. *Acta Biomater*. 2017;55:296–309. PMID: 28412554. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.04.010>

14. Xu H, Yu Y, Zhang L, et al. Sustainable release of nerve growth factor for peripheral nerve regeneration using nerve conduits laden with Bioconjugated hyaluronic acid-chitosan hydrogel. *Composites Part B: Engineering*. 2022;230:109509. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2021.109509>

## Сведения об авторах

**Мелконян Карина Игоревна**, к. м. н., доцент, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

**Русинова Татьяна Викторовна**, к. б. н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

**Асякина Алевтина Сергеевна**, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

**Фоменко Александра Анатольевна**, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

**Солоп Елизавета Александровна**, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

**Чупрынин Глеб Павлович**, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

**Виноградов Роман Александрович**, д. м. н., доцент, профессор кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

**Антонова Ольга Юрьевна**, к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории роста клеток и тканей, Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3311-8745>

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

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

## Благодарности

Авторы статьи выражают 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» Д.М. Тумасову, ассистенту кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава РФ А.Н. Арделяну.

## Author credentials

**Karina I. Melkonian**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

**Tatyana V. Rusinova**, Cand. Sci. (Bio.), Researcher at the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

**Alevtina S. Asyakina**, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

**Alexandra A. Fomenko**, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

**Elizaveta A. Solop**, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

**Gleb P. Chuprynin**, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

**Roman A. Vinogradov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

**Olga Y. Antonova**, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Laboratory of Cell and Tissue Growth, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences (Pushchino, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3311-8745>

**Conflict of interest:** none declared.

## Funding:

The study was funded by the Kuban Science Foundation and Kuban State Medical University under scientific project No. МФИ-П-20.1/47.

## Acknowledgements:

We thank the staff of the Training and Production Division, the Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center of the Kuban State Medical University; Dmitriy M. Tumasov, surgeon, Vascular Surgery Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, and Aleksandr N. Ardelyan, Assistant Professor at the Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University.