



УДК 616.8–089.844

## ЕСТЬ ЛИ АЛЬТЕРНАТИВА АУТОНЕЙРОПЛАСТИКЕ?

Л. М. Сокуренько

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца МЗ Украины, г. Киев

## IS THERE ANY ALTERNATIVE TO AUTONEUROPLASTY?

L. M. Sokurenko

Bogomolets National Medical University, Kiev

Со времени классической работы Н. Millesi [1] выполнение аутонейропластики считают "золотым стандартом" при необходимости замещения дефектов нервных стволов. Однако, несмотря на эффективность такого оперативного вмешательства, отмечают и его недостатки, в частности, травму в области изъятия нерва—донора с последующей гипо— или анестезией, недостаточное количество пластического материала при значительном дефекте травмированного нерва либо при выполнении повторной операции, несоответствие пучкового строения поврежденного нервного ствола и пересаживаемых сегментов кожного нерва. Эта ситуация побуждает искать альтернативы аутонейропластике, среди которых на протяжении многих лет рассматривают аллонейропластику, а в последние годы — нейроинженерию.

*Аллонейропластика.* Аллонейропластику рассматривают в качестве альтернативы аутопластике, поскольку она имеет ряд преимуществ, в частности, не ограничено количество пластического материала, возможно подобрать сегмент нерва—донора, соответствующий поврежденному нервному стволу по пучковому строению, отсутствует дополнительная травма кожных нервов. Немалый вклад в разработку метода внесли украинские ученые. В 80—е годы прошлого века разработан способ пластики периферических нервов с использованием криоконсервированного аллотрансплантата, изученный в эксперименте [2] и примененный в клинике [3]. Нейропластика с использованием криоконсервированных аллотрансплантатов продолжает изучаться в эксперименте [4] и успешно применяется в клинике [5 — 7].

Основным недостатком аллонейропластики был иммунный конфликт между реципиентом и нервом донора [8, 9]. Теоретически криоконсервирование давало возможность создать банк аллотрансплантатов и путем типирования доноров и реципиентов по главному комплексу гистосовместимости избежать реакции отторжения. Однако этот путь, по—видимому, оказался слишком затратным, и развитие пошло по пути использования свежих аллотрансплантатов и иммуносупрессии [10].

В качестве иммунодепрессантов использовали циклоспорин А [11], такролимус (FK506) [12], рапамицин [13], в последние годы предпочтение отдают такролимусу [14].

Установлено, что кратковременная иммуносупрессия не обеспечивает длительную толерантность [15], но достаточна для миграции нейрореммоцитов реципиента в трансплантат и замещения ими аналогичных донорских клеток [16].

Кратковременная иммуносупрессия в клинических условиях [17 — 20] обеспечила положительные результаты аллонейропластики у пострадавших при травме периферических нервов и плечевого сплетения.

Иммуносупрессивная терапия при аллопластике нервных стволов получила дальнейшее развитие в виде так называемой "костимуляционной блокады". При аллопластике большеберцового нерва у мышей с последующим введением в течение 3 сут моноклональных антител к CD40—лиганду блокировался костимуляционный путь CD40/CD40L [21]. Через 60 сут после трансплантации наблюдали стойкую иммунную толерантность (снижение уровня гамма—интерферона, интерлейкина—4 и интерлейкина—2), что коррелировало с функциональным восстановлением разгибателя большого пальца стопы.

В условиях аллопластики седалищного нерва у мышей [22] иммуносупрессия была достигнута путем блокады костимуляционных путей LFA—1/ICAM, CD40/CD40L и CD28/B7 (введение антилимфоцитарного антигена—1 — анти—LFA, анти—CD40—лиганда — анти—CD40L и цитотоксического Т—лимфоцитарного иммуноглобулина антигена—4 — анти—CTLA4Ig). В результате наблюдали успешную регенерацию аксонов.

При блокаде костимуляционных путей CD40/CD40L, CD28/B7 и ICOS/ICOSL также отмечено улучшение результатов аллопластики седалищного нерва у мышей [23].

Поскольку, кроме изученной при аллонейропластике блокады четырех костимуляционных путей, их в настоящее время известно еще шесть [24], данная стратегия является перспективной, и в скором будущем ее начнут применять в клинике.

В исследовании, посвященном проблемам и достижениям аллонейропластики, справедливо отмечено, что открытия в области нейробиологии перспективны для развития аллотрансплантации нервов, которая может по своей клинической эффективности превзойти аутонейропластику [25].

*Нейроинженерия.* Нейроинженерия предусматривает создание тканевых каркасов (матриков, в англоязычной научной литературе кондуитов — conduits или скаффолдов — scaffolds). Основные концепции нейроинженерии: 1) создание в лабораторных условиях активных комплексов для моделирования в кондуитах микроокружения, соответствующего таковому в нервном стволе; 2) обогащение кондуитов этими комплексами, что крайне важно для регенерации нервных волокон, которые отсутствуют в трансплантатах, не происходящих из нервной ткани [26]. Кондуиты

представляют собой трубочки различного диаметра, наполненные биологически активными веществами, клетками, микро— или нановолокнами в различных сочетаниях.

Исторически трубочки из различных материалов для замещения дефектов нервов апробировали в течение более 100 лет, начиная с конца XIX в. С этой целью использовали разнообразные биологические и небологические материалы: сегменты артерий и вен, кусочки диафиза трубчатых костей, денатурированные мышечные волокна, амниотические мембраны, танталовые манжеты, трубочки из силикона, коллагена, полигликолевой кислоты, полиэфирной пластмассы и др. К сожалению, анализ экспериментального и клинического материала свидетельствовал, что этот метод не следует переоценивать. Успех подобных операций достигнут только при замещении небольших дефектов мелких нервов (в связи с ограниченным объемом статьи автор не приводит ссылок на публикации). Однако появление новых материалов и технологий возродило интерес к использованию кондуитов, особенно в последние 4—5 лет.

Первые кондуиты, созданные в соответствии с концепцией нейроинженерии, представляли собой отрезки вен или биодеградирующие синтетические трубочки, обогащенные факторами роста и нейрорелевантными [27—29]. По данным авторов, регенерирующие аксоны успешно преодолели дефект малоберцового нерва длиной 6 см у кролей.

В эксперименте на крысах [30] дефект седалищного нерва длиной 10 мм замещали полупроницаемой полисульфоновой трубочкой, наполненной агарозным гидрогелем, связанным с ламинином—1. Кроме того, кондуит содержал нагруженные фактором роста нервов липидные микротрубочки длиной 40 мкм, просвет 0,5 мкм. Таким образом создана 3D структура, облегчающая прорастание регенерирующих аксонов из проксимального отрезка поврежденного нерва в дистальный. Оценка результатов регенерации позволила авторам сделать оптимистичный вывод о возможности применения предложенного кондуита в клинике.

Идеальный кондуит должен быть биосовместимым, биодеградирующим, мягким и гибким, его оболочка должна

быть полупроницаемой, предотвращать фиброз и врастание соединительной ткани в просвет, обеспечивать направленный рост аксонов, соответствовать техническим требованиям для дальнейшего производства, стерилизации, длительного хранения и хирургического применения [31, 32]. С этой целью применяли шелковые трубочки с углеродными нановолокнами, наполненные фибронектином [33], шелковые кондуиты с наночастицами золота, в которые помещали культуру нейрорелевантных клеток [34]. В обоих исследованиях наблюдали успешную регенерацию седалищного нерва у крыс после моделирования дефекта длиной 10 мм.

Приведены положительные результаты восстановления седалищного нерва у крыс после замещения его дефекта длиной 10 мм кондуитами, содержащими различные факторы роста и молекулы внеклеточного матрикса [35]. В этом плане перспективны разработки систем доставки факторов роста, которые дают возможность их длительного освобождения из связанного состояния. С этой целью в эксперименте на крысах использовали специально разработанные волокна [36] и гели [37]. Продольно ориентированные нановолокна используют в кондуитах в целях направления роста аксонов и предотвращения их дисперсии [38].

Кондуиты все чаще применяют в клинической практике [39, 40]. Использование нейроинженерных подходов перспективно [41] и в будущем обеспечит положительные функциональные результаты наравне с аутонейротрансплантатами [42].

В заключение следует констатировать, что при использовании аллонейротрансплантатов и кондуитов в экспериментах на животных достигнуты положительные результаты, сравнимые с таковыми при аутонейропластике. В клинике аутонейропластика остается "золотым стандартом". Альтернативные методы (аллонейропластика, кондуиты) успешно применяют при небольших дефектах мелких нервов. Дальнейшее развитие методов иммуносупрессии, снижения иммуногенности аллонейротрансплантатов, биоинженерии позволит создать метод замещения дефектов нервных стволов, лишенный недостатков аутонейропластики и равный ей по эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

- Millesi H. Interfascicular grafts for repair of peripheral nerves of the upper extremity. *Orthop Clin N Am.* 1977;8:387—404.
- Chaikovskii IuB, Zurnadzhi IuN. Ultrastructure of a sciatic nerve allograft preserved at an ultralow temperature. *Arkh Anat Histol Embryol.* 1988;95:17—21.
- Chaikovskii IuB, Galich SP, Iatsenko VP, Driuk NF. Allografts of nerves using cryopreserved grafts subjected to total epineurectomy (experimental—clinical study). *Zh Vopr Neurokhir Im N. N. Burdenko.* 1987;(3):45—9.
- Evans P, Mackinnon S, Midha R. Regeneration across cold preserved peripheral nerve allografts. *Microsurgery.* 1999;19:115—27.
- Mackinnon S, Doolabh V, Christine B. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1419—29.
- Jablecki J, Pielka S. Clinical applications of peripheral nerve allotransplantation. Present medical experience and review of the literature. *Neurol Neurochir Pol.* 2004;38:137—42.
- Siemionow M, Sonmez E. Nerve allograft transplantation: a review. *J Reconstr Microsurg.* 2007;23(8):511—20.
- Berger A, Lassner F. Peripheral nerve allografts: Survey of present state in an experimental model of the rat. *Microsurgery.* 1994;15:773—7.
- Evans P, Midha R, Mackinnon S. The peripheral nerve allograft: A comprehensive review of regeneration and neuroimmunology. *Prog Neurobiol.* 1994;43:187—233.
- Muramatsu K. Immunosuppressive effect of 15—deoxyspergualin applied to peripheral nerve allotransplantation in the rat. *Exp Neurol.* 1995;132:82—90.
- Midha R, Mackinnon S, Evans P. Comparison of regeneration across nerve allografts with temporary or continuous cyclosporin A immunosuppression. *J Neurosurg.* 1993;78:90—100.
- Grand A—G, Myckatyn T, Mackinnon S. Axonal regeneration after cold preservation of nerve allografts and immunosuppression with tacrolimus in mice. *J Neurosurg.* 2002;96:924—32.
- Myckatyn T, Ellis R, Grand A. The effects of rapamycin in murine peripheral nerve isografts and autografts. *Plast Reconstr Surg.* 2001;109:2405—17.
- Arun A, Abt N, Tuffaha S. Nerve regeneration in vascularized composite allotransplantation: current strategies and future directions. *Plast Aesthet Res.* 2015;2:226—35.
- Brenner M. Anti—CD40 ligand monoclonal antibody induces a permissive state, but not tolerance, for murine peripheral nerve allografts. *Exp Neurol.* 2004;186:59—69.
- Whitlock E, Myckatyn T, Tong A. Dynamic quantification of host Schwann cell migration into peripheral nerve allografts. *Exp Neurol.* 2010;225:310—19.
- Gunn S, Cosetti M, Roland J. Processed allograft: novel use in facial nerve repair after resection of a rare facial nerve paraganglioma. *Laryngoscope.* 2010;120:206.
- Elkwood A, Holland N, Arbes S. Nerve allograft transplantation for functional restoration of the upper extremity: case series. *J Spin Cord Med.* 2011;34:1—7.
- Stefanescu O, Jecan R, Badoiu S. Peripheral nerve allograft, a reconstructive solution: outcomes and benefits. *Chirurgia.* 2012;107:438—41.
- Badoiu S, Lascar I, Enescu D. Peripheral nerve allografting — why and how? *Ibid.* 2014;109:584—9.

21. Brown D, Bishop D, Wood S. Short-term anti-CD40 ligand costimulatory blockade induces tolerance to peripheral nerve allografts, resulting in improved skeletal muscle function. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:2250–58.
22. Kvist M, Lempleis V, Kanje M. Immunomodulation by costimulation blockade inhibits rejection of nerve allografts. *J Periph Nerv Syst*. 2007;12:83–90.
23. Chau Y, Weber R, Mackinnon S. Multiple costimulatory blockade in the peripheral nerve allograft. *Neurol Res*. 2010;32:332–6.
24. Kinnear G, Jones N, Wood K. Costimulation blockade: Current perspectives and implications for therapy. *Transplantation*. 2013;95:527–35.
25. Battiston B, Geuna S, Ferrero M. Nerve repair by means of tubulization: Literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair. *Microsurgery*. 2005;25:258–67.
26. Lin M, Manzano G, Gupta R. Nerve allografts and conduits in peripheral nerve repair. *Hand Clin*. 2013;29:331–48.
27. Pu L, Syed S, Reid M. Effects of nerve growth factor on nerve regeneration through a vein graft across a gap. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:1379–85.
28. Bryan D, Holway A, Wang K. Influence of glial growth factor and Schwann cells in a bioresorbable guidance channel on peripheral nerve regeneration. *Tissue Eng*. 2000;6:129–38.
29. Rodriguez F. Nerve guides seeded with autologous Schwann cells improve nerve regeneration. *Exp Neurol*. 2000;161:571–84.
30. Yu X, Bellamconda R. Tissue-engineered scaffolds are effective alternatives to autografts for bridging nerve gaps. *Tissue Eng*. 2003;9:421–30.
31. Sedaghati T, Yang S, Mosahebi A. Nerve regeneration with aid of nanotechnology and cellular engineering. *Biotechnol Appl Biochem*. 2011;58:288–300.
32. Gu X, Ding F, Williams D. Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*. 2014;35:6143–56.
33. Mottaghtalab F, Farokhi M, Zaminy A. A biosynthetic nerve guide conduit based on silk/SWNT/fibronectin nanocomposite for peripheral nerve regeneration. *PLoS One*. 2013;8:e74417.
34. Das S, Sharma M, Saharia D. In vivo studies of silk based gold nano-composite conduits for functional peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*. 2015;62:66–75.
35. Griffin M, Malahias M, Hindocha S. Peripheral nerve injury: Principles for repair and regeneration. *Open Orthopaed J*. 2014;8:199–203.
36. Pfister L, Papaloizos M, Merkle H. Nerve conduits and growth factor delivery in peripheral nerve repair. *J Periph Nerv Syst*. 2007;12:65–82.
37. Madduri S, Gander B. Growth factor delivery systems and repair strategies for damaged peripheral nerves. *J Contr Release*. 2012;20:274–82.
38. Lichodievskiy V, Vysotskaya N, Ryabchikov O, et al. Application of oxidized silicon nanowires for nerve fibers regeneration. *Advanced Materials Research*. 2014;854:157–63.
39. Gaudin R, Knipfer C, Henningsen A. Approaches to peripheral nerve repair: generations of biomaterial conduits yielding to replacing autologous nerve grafts in craniomaxillofacial surgery. *BioMed Res Int*. 2016;16:1–18.
40. Brant J, Nicolli E, Lee J. Use of sleeve neurotaphy at the brainstem for facial nerve reconstruction. *J Neurol Surg*. 2016;77:111.
41. Zhu W, O'Brien C, O'Brien J. 3D nano/microfabrication techniques and nanobiomaterials for neural tissue regeneration. *Nanomedicine*. 2014;9:859–75.
42. Muheremu A, Ao Q. Past, present and future of nerve conduits in the treatment of peripheral nerve injury. *BioMed Res Int*. 2015;15:1–6.

