

АНАЛИЗ БИОСОВМЕСТИМОСТИ МИКРОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ

М. А. Габрияничик¹, О. Ю. Антонова², М. Е. Тайлаков², В. А. Грачев³, К. С. Пирогов⁴, О. И. Старцева¹, И. Л. Канев²✉

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пущино, Россия

³ Московский политехнический университет, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Реконструкция периферических нервов остается актуальной задачей хирургии. «Золотым стандартом» восстановления дефектов служит аутологичная нейрорепластика, ограниченная дефицитом материала, что обуславливает интерес к биосовместимым полимерам для искусственных кондуитов. Цель данной работы — оценить биосовместимость *in vitro* и тканевую реакцию на подкожную имплантацию *in vivo* перспективных микроструктурированных материалов. Цитотоксичность пористого поликапролактона (ПКЛ), композита ПКЛ с коллагеном, волокнистого ПКЛ и нановолокнистого полиамида оценивали на фибробластах L929. Для проведения *in vivo* испытаний образцы материалов имплантировали мышам C57BL/6 с, через 14 суток выполняли гистологический анализ. *In vitro* максимальную жизнеспособность и адгезию показал пористый ПКЛ, минимальную — волокнистый ПКЛ. *In vivo* пористый ПКЛ и нановолокнистый полиамид вызвали минимальное воспаление, а композит ПКЛ с коллагеном и волокнистый ПКЛ — гранулематозное воспаление, макрофагальную инфильтрацию и формирование фиброзной капсулы. Наиболее биосовместимые материалы — пористый ПКЛ и нановолокнистый полиамид — перспективны для создания биомиметического кондуита с барьерной оболочкой из пористого ПКЛ и ориентированным каркасом из полиамидных нановолокон.

Ключевые слова: искусственные кондуиты, направленная регенерация, сканирующая электронная микроскопия, поликапролактон, полиамид, реакция на инородное тело, макрофагальная инфильтрация, цитотоксичность

Финансирование: исследование выполнено в рамках исследовательского проекта, спонсируемого ООО «Нейрокондуит», и государственного задания ИТЭБ РАН №FFRS-2024-0016.

Благодарности: авторы выражают глубокую благодарность за помощь сотрудникам vivария регенеративной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Я. В. Христидис, Б. П. Ершову, а также лаборатории цифрового микроскопического анализа, А. Л. Файзуллину. Исследования ультраструктуры материалов проводили с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН.

Вклад авторов: М. А. Габрияничик — концепция и дизайн исследования, редактирование; О. Ю. Антонова — разработка дизайна, проведение испытаний *in vitro*, анализ данных, подготовка текста; М. Е. Тайлаков — изготовление материалов, анализ и статистическая обработка данных, редактирование; В. А. Грачев — изготовление материалов, анализ и статистическая обработка данных; К. С. Пирогов — подготовка текста; О. И. Старцева — концепция и дизайн исследования, редактирование; И. Л. Канев — концепция изготовления и анализ структуры материалов, анализ данных, подготовка текста.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (протокол № 10-25 от 24 апреля 2025 г.), проведено в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей.

✉ **Для корреспонденции:** Игорь Леонидович Канев
ул. Институтская, д. 3, г. Пущино, 142290, Россия; 4kanev@gmail.com

Статья получена: 14.04.2026 **Статья принята к печати:** 09.05.2026 **Опубликована онлайн:** 12.06.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.029

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

BIOCOMPATIBILITY OF MICROSTRUCTURED POLYMER MATERIALS WITH POTENTIAL USE IN RECONSTRUCTIVE SURGERY

Gabriyanchik MA¹, Antonova OY², Taylakov ME², Grachev VA³, Pirogov KS⁴, Startseva OI¹, Kanev IL²✉

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

³ Moscow Polytechnic University, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Reconstruction of peripheral nerves remains an urgent surgical problem. Autologous nerve grafting is the gold standard for bridging nerve defects, but it is limited by the shortage of donor material, which drives interest in biocompatible polymers for artificial conduits. The aim of this study was to evaluate biocompatibility *in vitro* and tissue response to subcutaneous *in vivo* implantation of perspective microstructured materials. The cytotoxicity of porous polycaprolactone (PCL), PCL–collagen composite, fibrous PCL, and nanofibrous polyamide was assessed on L929 fibroblasts. For *in vivo* testing, material samples were implanted into C57BL/6 mice, and histological analysis was performed after 14 days. *In vitro* porous PCL exhibited the highest viability and adhesion, while fibrous PCL showed the lowest. *In vivo* porous PCL and nanofibrous polyamide caused minimal inflammation, whereas PCL–collagen composite and fibrous PCL induced granulomatous inflammation, macrophage infiltration, and formation of fibrous capsule. The most biocompatible materials — porous PCL and nanofibrous polyamide — show promise for a biomimetic conduit with an outer barrier shell of porous PCL and an inner aligned scaffold of polyamide nanofibers.

Keywords: artificial conduits, targeted regeneration, scanning electron microscopy, polycaprolactone, polyamide, foreign body reaction, macrophage infiltration, cytotoxicity

Funding: the study was part of a research project sponsored by Neuroconduit LLC and financed under the state assignment No. FFRS-2024-0016 executed by Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences.

Acknowledgements: the authors express their deep gratitude for the help of the staff of the Vivarium of Regenerative Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, JV Khristidis, BP Ershov, as well as the Laboratory of Digital Microscopic Analysis, AL Fayzulin. Ultrastructure of the materials was examined on equipment of the Research Equipment Sharing Center of Physical Methods for Studying Substances and Materials at the Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences.

Author contribution: Gabriyanchik MA — research concept and design, editing; Antonova OY — design development, *in vitro* testing, data analysis, text preparation; Taylakov ME — production of materials, analysis and statistical data processing, editing; Grachev VA — production of materials, analysis and statistical data processing; Pirogov KS — text preparation; Startseva OI — concept and design of research, editing; Kanev IL — production concept and analysis of the structure of materials, data analysis, text preparation.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Minutes No. 10–25 of April 24, 2025), and conducted in compliance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrates used for Experimental and Other Scientific Purposes.

✉ **Correspondence should be addressed:** Igor L. Kanev
Institutskaya, 3, Pushchino, 142290, Russia; 4kanev@gmail.com

Received: 14.04.2026 **Accepted:** 09.05.2026 **Published online:** 12.06.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.029

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Разработка биосовместимых полимерных материалов является одним из важнейших направлений современной реконструктивной хирургии и тканевой инженерии. Такие материалы могут быть использованы в составе барьерных мембран, каркасных структур, клеточных скаффолдов и имплантируемых конструкций, предназначенных для восстановления поврежденных тканей. Независимо от конкретной области применения, к ним предъявляют ряд общих требований: отсутствие выраженной цитотоксичности, контролируемая тканевая интеграция, минимальная выраженность хронической воспалительной реакции, сохранение структурной стабильности в зоне имплантации и предотвращение избыточного фиброза [1–3].

Одним из наиболее клинически значимых и одновременно востребованных направлений применения подобных материалов является реконструкция повреждений периферической нервной системы. Травматические повреждения периферических нервов остаются актуальной проблемой реконструктивной хирургии и неврологии, поскольку могут приводить к стойким двигательным, чувствительным и трофическим нарушениям, существенно снижая качество жизни пациентов [4, 5]. Несмотря на развитие микрохирургических техник, традиционным «золотым стандартом» замещения протяженных дефектов нервных стволов остается аутоотрансплантация. Однако данный подход имеет ряд существенных ограничений, в том числе дефицит донорского материала, риск формирования невром, несоответствие диаметров нервов, увеличение продолжительности операции и неизбежную потерю чувствительности в донорской зоне [6, 7].

В связи с этим в последние годы активно развиваются подходы, основанные на применении искусственных нервных кондуитов (ИНК) — имплантируемых трубчатых или комбинированных конструкций, соединяющих концы поврежденного нерва и создающих контролируемое микроокружение для регенерации волокна. Такие кондуиты выполняют несколько функций: механически изолируют зону регенерации от окружающих тканей, препятствуют врастанию рубцовой ткани, поддерживают направленный рост аксонов и миграцию шванновских клеток [8, 9]. Эффективность кондуита обусловлена не только его геометрией, но и свойствами используемых материалов: биосовместимостью, пористостью, гидрофильностью, механической устойчивостью, скоростью деградации и характером локального иммунного ответа [1, 2, 10].

Синтетические полимеры представляют особый интерес для создания имплантируемых конструкций в реконструктивной хирургии, поскольку позволяют контролировать механические свойства, толщину, микрорельеф, пористость и пространственную архитектуру материала. В частности, поликапролактон широко используют в экспериментальной тканевой инженерии благодаря его хорошим механическим характеристикам, высокой степени биосовместимости и возможности получения как пленочных, так и волокнистых структур [11–13]. Вместе с тем даже материалы, демонстрирующие приемлемую цитосовместимость *in vitro*, могут вызывать различную по выраженности реакцию на инородное тело *in vivo*. Избыточная макрофагальная инфильтрация, образование гигантских клеток инородных тел и формирование плотной фиброзной капсулы способны ограничивать интеграцию имплантата и ухудшать условия регенерации тканей [3, 14, 15].

Для нервных кондуитов эта проблема имеет особое значение. С одной стороны, наружная стенка имплантата

должна выполнять барьерную функцию и препятствовать проникновению соединительной ткани в просвет кондуита. С другой стороны, она не должна провоцировать выраженный хронический воспалительный ответ и неконтролируемое рубцевание, поскольку фиброз в зоне дефекта может приводить к механической компрессии регенерирующих аксонов, нарушению микроциркуляции и снижению функционального исхода восстановления [10, 14, 16]. Поэтому первичная оценка локальной тканевой реакции на материал — необходимый этап перед переходом к функциональным моделям повреждения периферического нерва.

Современные стратегии создания нервных кондуитов постепенно отходят от использования простых полых трубок в пользу более сложных биомиметических конструкций. Внутренняя архитектура таких имплантатов может включать пористые, губчатые, или волокнистые элементы, имитирующие пучковое строение нативного нерва и обеспечивающие феномен контактного наведения для растущих аксонов [17–19]. Введение ориентированных волокон во внутреннюю полость кондуита позволяет увеличить площадь поверхности для клеточной адгезии, поддержать миграцию шванновских клеток и задать направление роста нейритов [20–22]. Однако подобные компоненты кондуита нуждаются в оценке характеристики биосовместимости, при этом выраженность тканевой реакции может зависеть не только от химического состава этого материала, но и от его микроструктуры, рыхлости, размера пор и устойчивости к деформации.

Таким образом, изучение биосовместимости микроструктурированных полимерных материалов имеет значение не только для разработки искусственных нервных кондуитов, но и для более широкого круга задач реконструктивной хирургии, где применяются имплантируемые барьерные и направляющие конструкции. Реконструкцию периферических нервов можно рассматривать как один из наиболее строгих и показательных сценариев применения таких материалов, поскольку даже умеренная воспалительная реакция или избыточный фиброз способны существенно повлиять на исход регенерации.

Цель исследования — оценить структурные особенности и биосовместимость экспериментальных полимерных материалов *in vitro*, а также выраженность локальной тканевой реакции на их подкожную имплантацию *in vivo* для определения перспектив их применения в реконструктивной хирургии. Дополнительно материалы рассматривали в сравнительном аспекте как потенциальные структурные элементы искусственных нервных кондуитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые полимеры

В состав испытуемых материалов входили следующие компоненты: поликапролактон (ПКЛ), молярная масса — 80 000 г/моль (Sigma-Aldrich, США); поливинилпирролидон (ПВП), молярная масса — 10 000 г/моль (Sigma-Aldrich, США); бычий коллаген I типа (КЛГ) (VUP Medical, Чехия); полиамид-46 (ПА) (Foshan Xutian, КНР).

Получение полимерных пленок

Для получения полимерных пленок из ПКЛ и КЛГ применяли метод послойного нанесения раствора полимеров на поверхность тефлонового скаффолда [23].

Использовали двухкомпонентные растворы ПКЛ+ПВП и ПКЛ+КЛГ в гексафторизопропанол (Sigma-Aldrich, США). Число циклов нанесения-сушки подбирали для каждого раствора отдельно для достижения необходимой толщины пленки. Пленки сушили при комнатной температуре в течение 24 ч до полного удаления растворителя. Затем образцы ПКЛ+ПВП промывали 96%-м этанолом (Sigma-Aldrich, США) в течение 48 ч для формирования пористой структуры и высушивали в течение 24 ч при комнатной температуре.

Получение волокнистых материалов

Материал пористого ПКЛ был получен методом электроспиннинга из раствора ПКЛ с массовой концентрацией 14% в ледяной уксусной кислоте («ХИММЕД», Россия) в установке HZ-11 (Ame-energy, КНР). Напыление раствора полимера проводили на слой фольги на заземленном вращающемся коллекторе до достижения желаемой толщины пленки. Материал сушили на коллекторе при комнатной температуре в течение 24 ч до полного удаления растворителя.

Материал из ориентированных нано- и микроволокон из ПА46 был получен методом послойного электроспиннинга по методике, описанной ранее [20]. Проводили последовательное электронапыление на вращающийся заземленный проволочный коллектор растворов ПА46 в муравьиной кислоте («Компонент-Реактив», Россия) с образованием композитного многослойного материала, состоящего из свободно висящих параллельных полимерных волокон с разным диаметром. Материал высушивали на коллекторе при комнатной температуре в течение 24 ч до полного удаления растворителя.

Характеристика структуры

Электронно-микроскопические изображения структуры материалов получали с использованием сканирующего электронного микроскопа TESCAN AMBER GMH (TESCAN, Чехия) при ускоряющем напряжении 1 кэВ с помощью детектора вторичных электронов Эверхарта-Торнли. Для анализа размера пор, образующихся в процессе вымывания коллагена из материала ПКЛ+КЛГ, образцы предварительно инкубировали в течение 7 суток в стерильной воде при 37 °С. Для анализа распределения размеров волокон в волокнистом ПКЛ монослой полимера наносили на стеклянную подложку. Анализ изображений и подсчет размерных характеристик проводили в программном обеспечении ImageJ (NIH, США).

Плазменная активация поверхности полимерных материалов

Перед проведением биологических испытаний все образцы материалов, кроме ПКЛ+КЛГ, были обработаны в плазме для стерилизации, повышения гидрофильности и биосовместимости. Обработку проводили в установке PT-5CM 5L 300W (Jiangsu Danyang, Китай) в течение 20 с при мощности обработки 60% от максимальной; в ходе предварительных испытаний подтверждено, что в волокнистых материалах в данном режиме обработки сохраняется близкое к исходному значению среднего диаметра волокон, а также не нарушается однонаправленная ориентация волокон.

In vitro анализ биосовместимости

Для анализа цитотоксичности материалов использовали контактный метод дифференцированного флуоресцентного окрашивания. Образцы материалов размером 5 × 5 мм были простерилизованы обработкой в плазме и УФ-облучением в течение 20 мин. Клеточная линия фибробластов L929 была предоставлена УНУ «Коллекция клеточных культур» ЦКП ИБР РАН. Клетки высевали в плотности 5 × 10⁴ кл./лунку в четырехлуночные планшеты в среде ДЕМЕМ/F12 (1 : 1) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% раствора пенициллин-стрептомицина и культивировали в течение 72 ч. Для окрашивания в среду добавляли 1 мкМ пропидиум йодида и 2 мкМ кальцеина-АМ и инкубировали в течение 20 мин. Образцы промывали фосфатно-солевым буфером и визуализировали с помощью флуоресцентного микроскопа (Axiovert 200M, Zeiss, Германия). Количественный подсчет клеток проводили на двух независимых образцах материалов каждого типа в шести случайно выбранных полях зрения.

Подготовка образцов для имплантации

Для проведения испытаний на животных полученные материалы были нарезаны на квадраты со стороной 5 мм. Образцы хранили в сухом виде в герметичной упаковке при комнатной температуре. За 2 ч до имплантации образцы были погружены в раствор антибиотика-антимикотика (Capricorn Scientific, Германия).

Дизайн исследования *in vivo*

Для оценки тканевой реакции на имплантацию исследуемых материалов *in vivo* использовали иммунокомпетентных мышей-самцов линии C57BL/6 ($n = 25$) в возрасте 6–12 недель и массой тела 25 ± 5 г. Размер экспериментальных групп для оценки биосовместимости материалов методом подкожной имплантации был определен исходя из необходимости получения достаточного количества образцов для микроанализа (срезов) для описательной оценки тканевой реакции. Согласно межгосударственному стандарту оценки биологического действия медицинских изделий ГОСТ ISO 10993–6–2021, для исследования каждого биоматериала данным методом используют не менее трех животных. Животных содержали в изолированных клетках со стандартным 24-часовым циклом день/ночь и доступом к пище и воде *ad libitum* на базе виварного комплекса Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Животные были случайным образом разделены на пять экспериментальных групп (по пять особей в каждой): группы 1–3 — подкожная имплантация пористого ПКЛ, композита ПКЛ+КЛГ и волокнистого ПКЛ соответственно; группа 4 — подкожная имплантация волокнистого ПА; группа 5 — ложнопериоперированный контроль (хирургический доступ без имплантации материала).

Хирургическое вмешательство

Оперативные вмешательства выполняли в стерильных условиях с соблюдением правил асептики и антисептики. Общую анестезию индуцировали внутривенным введением комбинации препаратов: тилетамин/золазепам (Zoletil 100, VIRBAC, Франция) в дозе 20 мг/кг и ксилазин (Ксила, Interchemie, Нидерланды) в дозе 5 мг/кг. Для предотвращения высыхания роговицы на конъюнктиву

Таблица 1. Состав и структурные характеристики исследуемых полимерных материалов

Название материала при проведении <i>in vivo</i> испытаний	Состав	Толщина, мкм	Характеристика структурных элементов
Тип 1	Пористый ПКЛ	65	Диаметр пор $0,44 \pm 0,17$ мкм
Тип 2	ПКЛ+КЛГ 1 : 1 масс.	35	Диаметр пор $0,10 \pm 0,03$ мкм
Тип 3	Волокнистый ПКЛ	500	Диаметр волокон $0,69 \pm 0,32$ мкм
Наполнитель	Волокнистый ПА	10	Слои ориентированных волокон с диаметрами 60 и 200 нм

Примечание: ПКЛ — поликапролактон; КЛГ — коллаген; ПА — полиамид наносили декспантенол (Корнерегель, Bausch & Lomb, Германия).

В межлопаточной области выбривали шерсть, операционное поле обрабатывали раствором повидон-йода («ЮжФарм», Россия). Выполняли продольный разрез кожи длиной 1–1,5 см. С помощью тупой диссекции жировой клетчатки формировали подкожный карман в проекции правой лопатки, в который помещали исследуемый материал. Рану ушивали простым узловым швом полиглактиновой нитью 4-0 (Vicryl, Ethicon, США) и повторно обрабатывали антисептиком. В послеоперационном периоде животным проводили анальгетическую терапию кетопрофеном («Кетонал», Sandoz, Словения) в дозе 5 мг/кг и антибиотикотерапию энрофлоксацином (Байтрил 5%, Bayer Animal Health, Германия) в дозе 20 мг/кг подкожно 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Гистологическое исследование

На 14-е сутки после оперативного вмешательства животных выводили из эксперимента методом эвтаназии в CO₂-камере («Эвтанаизер-2М», Россия). Срок продолжительности наблюдения за лабораторными животными (14 дней) обусловлен частью 6 ГОСТ ISO 10993-6-2021 (Исследование местного действия после имплантации): рекомендуемая минимальная продолжительность наблюдения за лабораторными мышами составляет 13 суток после имплантации. Фрагменты кожи с подкожной клетчаткой, подлежащими мышцами и имплантированным кондуитом иссекали единым блоком и фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине. После стандартной гистологической проводки образцы заливали в парафин. Срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. Полученные микропрепараты оцифровывали с использованием сканера гистологических препаратов NanoZoomer S20 (Hamamatsu, Япония) при увеличении $\times 400$. Оценку тканевой реакции (выраженность воспалительного инфильтрата, наличие гигантских клеток инородных тел, толщину соединительнотканной капсулы и степень неоваскуляризации) проводили в программе NDP.view 2 (Hamamatsu, Япония).

Статистический анализ

Статистическую обработку выполняли в программе Origin 2022 (OriginLab, США). Гистограмма экспериментальных данных с размерами структурных элементов исследуемых материалов демонстрировала близкую к симметричной колоколообразную форму, для статистического описания и получения среднего значения была использована нормальная аппроксимация. Проверку нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в

виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистические различия анализировались с использованием непарного двухстороннего *t*-критерия Стьюдента для данных двух групп (* $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура материалов

Для проведения *in vitro* и *in vivo* испытаний биосовместимости были изготовлены четыре типа материалов с различным составом и структурой, два из которых представляют собой полимерные пленки, и еще два — 3D-материалы из микро- и нановолокон. Состав и характеристики материалов представлены в табл. 1.

Структура материалов (тип 1–3) была исследована методом сканирующей электронной микроскопии, микрофотографии поверхности образцов и распределения размеров структурных элементов (диаметры пор и волокон) представлены на рис. 1.

Исследование биосовместимости материалов *in vitro*

Испытания биосовместимости материалов *in vitro* были проведены на культуре клеток фибробластов мыши L929. Клеточная линия и время инкубации для исследования цитотоксичности материала при прямом контакте были выбраны с учетом рекомендаций международного стандарта ISO 10993-5 «Биологическая оценка медицинских изделий». Через 72 ч культивирования методом флуоресцентной микроскопии была проведена оценка соотношения фракций живых и мертвых клеток, а также среднее количество клеток на 1 мм² площади поверхности полимера (рис. 2, табл. 2).

Оценка биосовместимости *in vivo* (модель подкожной имплантации)

Клиническое наблюдение в послеоперационном периоде показало, что животные перенесли процедуру имплантации удовлетворительно. Заживление ран происходило первичным натяжением, к 7-м суткам раны были полностью закрыты, к 13-м суткам область вмешательства была полностью покрыта шерстью, швы состоятельны. Макроскопических признаков гиперемии и иных изменений кожи над областью имплантации не отмечалось.

При гистологическом исследовании в группе ложнооперированного контроля определялась нормальная морфологическая структура кожи спины: многослойный ороговевающий эпителий с придатками, подкожно-жировая клетчатка и подлежащая мышечная ткань без признаков воспалительной инфильтрации (рис. 3).

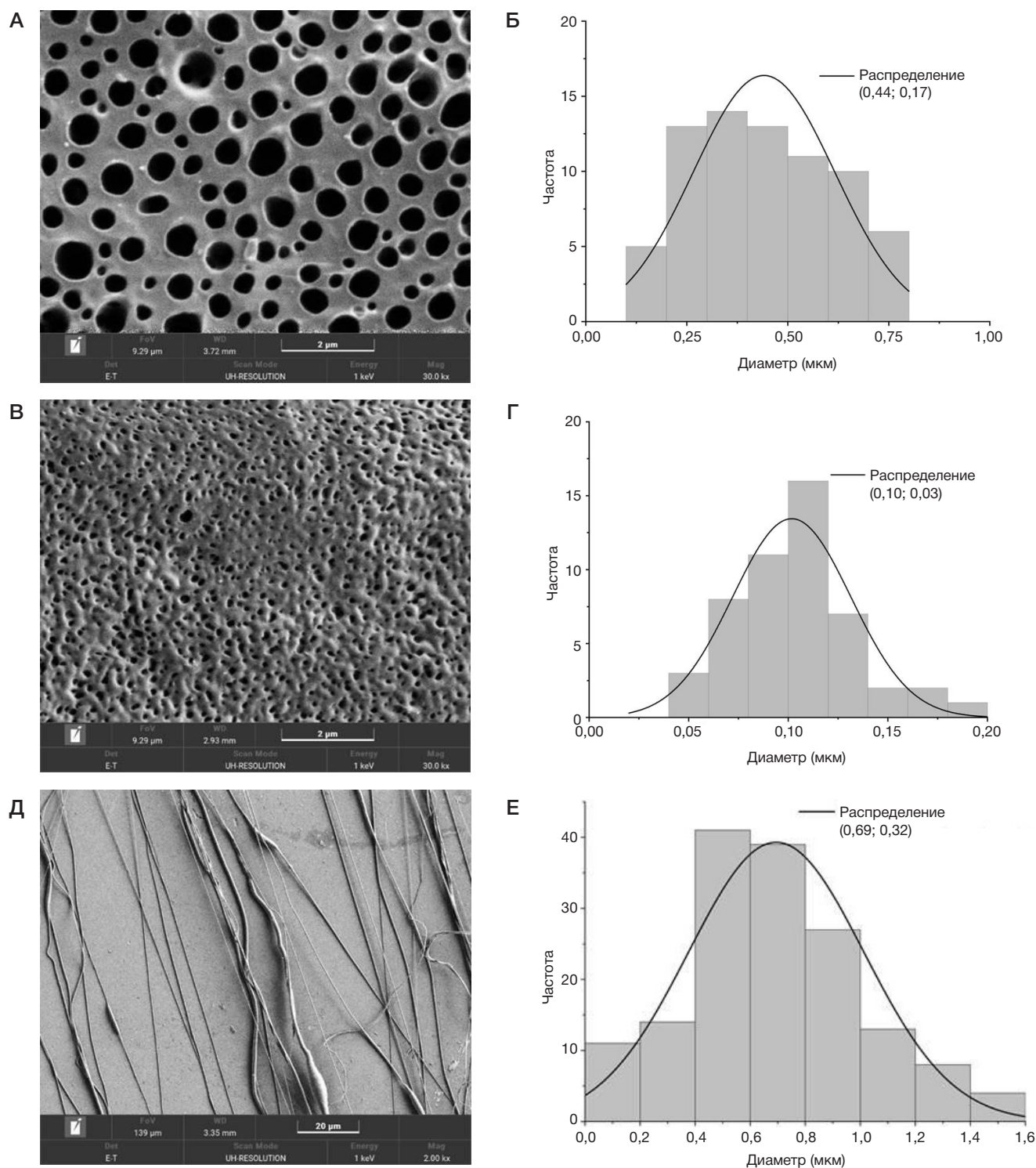


Рис. 1. Микрофотографии и анализ структуры материалов методом сканирующей электронной микроскопии. Числовые данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M; SD). **А, Б.** Пористый ПКЛ. **В, Г.** ПКЛ+КЛГ (после промывки в воде). **Д, Е.** Волокнистый ПКЛ.

Гистологическая картина при имплантации полимерных пленок

В группе имплантации пористого ПКЛ материал определялся непосредственно под кожей в виде плотной структуры длиной 5–6 мм и толщиной 20–40 мкм. Клеточная инфильтрация в толщу полимера отсутствовала. Вокруг имплантата формировалась тонкая соединительнотканная капсула, состоящая из 3–4 пучков коллагеновых волокон с фибробластами, покрытая выстилкой из макрофагов и единичных гигантских многоядерных клеток инородных

тел. Признаков активной васкуляризации капсулы или дистрофических изменений окружающих тканей не выявлено. В четырех из пяти образцов воспалительный ответ оценивался как минимальный. В одном случае отмечена умеренная нейтрофильная инфильтрация, вероятно, обусловленная локальной механической травматизацией вследствие миграции имплантата (рис. 4).

Композитный материал ПКЛ+КЛГ визуально не отличался по размерам и плотности от пористого ПКЛ, однако вызывал выраженное гранулематозное воспаление как реакцию на инородное тело во всех

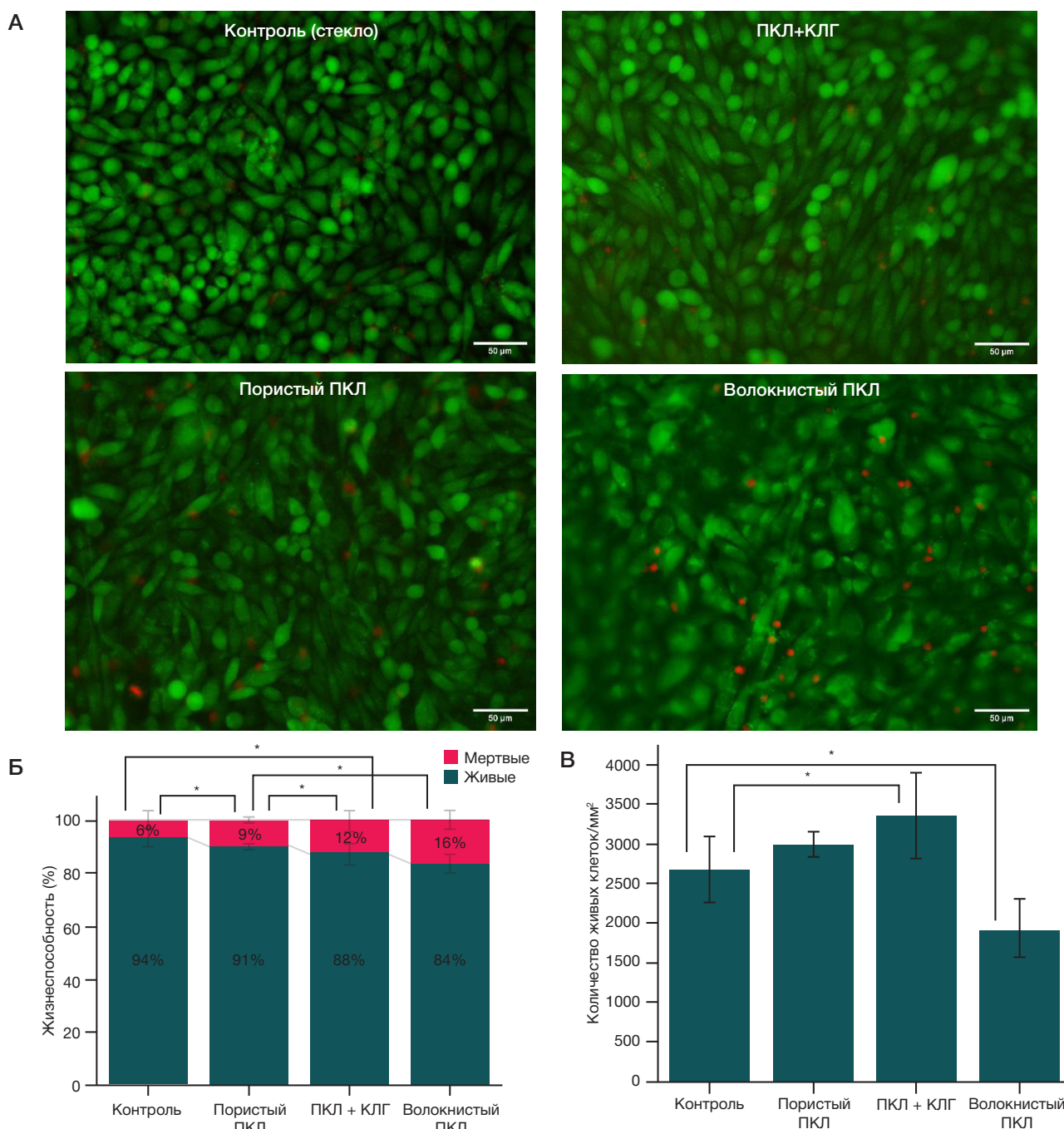


Рис. 2. А. Фотографии клеток фибробластов мыши L929, культивируемых на разных материалах. Флуоресцентное окрашивание живых и мертвых клеток (кальцеин AM (зеленый; живые клетки) / пропидиум йодид (красный; мертвые клетки)). Шкала — 50 мкм. **Б.** Жизнеспособность клеток L929 при культивировании на разных материалах ($n = 6$). Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (SD). **В.** Плотность клеток на разных материалах. **Б, В.** Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (SD). Статистические различия анализировали с использованием непарного двухстороннего t -критерия Стьюдента для данных двух групп ($n = 6$, * $p < 0,05$)

исследованных образцах. Вдоль всей поверхности имплантата регистрировалось скопление макрофагов и гигантских клеток инородных тел в несколько слоев (количественно в 4–5 раз больше, чем в группе с пористым PKL). Соединительнотканная капсула была значительно утолщена (до 100 мкм), представлена 10–20 параллельными пучками коллагеновых волокон, богато васкуляризована и сопровождалась выраженной периваскулярной реакцией с участием лимфоцитов и макрофагов. В окружающих тканях регистрировалось выраженное полнокровие сосудов.

Волокнистый PKL (толщина 200–400 мкм, в среднем 300–350 мкм) характеризовался более рыхлой структурой

с овальными пустотами (диаметром 10–30 мкм), образовавшимися вследствие вымывания полимерного материала в процессе гистологической проводки. В трех из пяти образцов материал был обильно инфильтрирован лимфоцитами и макрофагами, формирующими множественные гигантские клетки инородных тел преимущественно вокруг пустот. В толще материала определялась густая сеть полнокровных сосудов. Вокруг полимера формировалась плотная капсула из 3–5 пучков коллагеновых волокон. В одном из образцов отмечалось неравномерное прорастание материала окружающими тканями, что может указывать на неоднородность структуры образца.

Таблица 2. Результаты анализа биосовместимости материалов *in vitro*. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Тип материала	Доля живых клеток, %	Общее количество кл./мм ²
Контроль (стекло)	94,4 $\pm$ 3,7	2695 $\pm$ 422
Пористый ПКЛ	90,5 $\pm$ 1,3	2987 $\pm$ 161
ПКЛ+КЛГ 1:1 масс.	87,7 $\pm$ 4,3	3366 $\pm$ 536
Волокнистый ПКЛ	83,8 $\pm$ 3,6	1920 $\pm$ 372

Гистологическая картина при имплантации ПА

В группе применения волокнистого ПА материал визуализировался в виде клубка рыхлых волокон (в одном случае — горизонтально ориентированной пленки). Наполнитель вызывал наиболее слабую иммунную реакцию среди всех исследуемых образцов: регистрировался минимальный макрофагальный ответ с образованием единичных гигантских клеток инородных тел. Формирование выраженной соединительнотканной капсулы и признаки неоваскуляризации вокруг данного материала отсутствовали (рис. 5). У двух животных в проекции имплантации отмечались воспалительно-деструктивные изменения кожи, у одного из них — с нарушением непрерывности эпителиального слоя.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

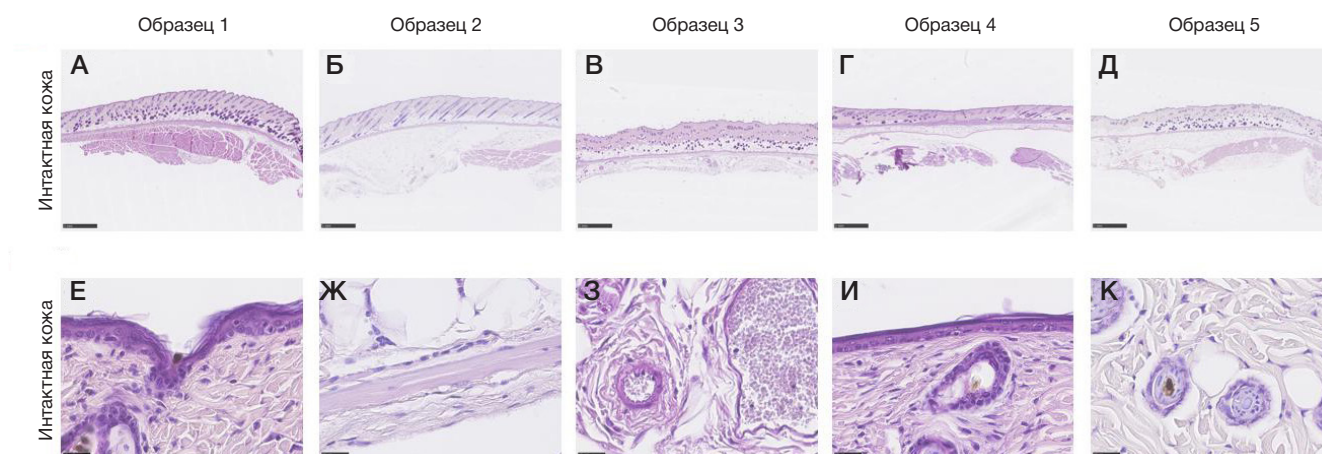
Полученные результаты следует рассматривать как часть этапа первичного доклинического скрининга микро- и наноструктурированных полимерных материалов, потенциально применимых в области реконструктивной хирургии и тканевой инженерии. Модель подкожной имплантации не воспроизводит специфическое микроокружение конкретного органа или ткани, однако позволяет оценить универсальные параметры биосовместимости имплантируемых материалов: выраженность реакции на инородное тело, степень воспалительной инфильтрации, формирование соединительнотканной капсулы, признаки неоваскуляризации и локального повреждения окружающих тканей [1–3, 15]. Эти характеристики имеют значение для различных имплантируемых конструкций, включая барьерные мембраны, опорные матрицы, внутрипросветные наполнители и направляющие каркасы.

Одним из наиболее требовательных вариантов применения подобных материалов является создание искусственных нервных кондуитов, предназначенных для соединения концов поврежденного нерва и формирования

контролируемой среды для регенерации. Материал стенки кондуита должен обеспечивать механическую стабильность конструкции, возможность фиксации в зоне повреждения, а также барьерную функцию, препятствующую врастанию окружающей соединительной ткани в просвет имплантата. Среди прошедших регистрацию медицинских изделий встречаются как конструкции на основе природных полимеров, в частности коллагена, так и изделия из синтетических материалов, включая поливиниловый спирт и полигликолевую кислоту [24].

В данном исследовании в качестве одного из основных материалов для формирования наружной стенки имплантируемой конструкции был выбран ПКЛ. Он обладает благоприятными механическими свойствами, технологичностью, позволяет изготавливать тонкие имплантируемые пленки и шовный материал, характеризуется высокой биосовместимостью и одобрен FDA для медицинского применения [11]. Ранее описаны экспериментальные прототипы ИНК на основе волокнистых структур [12] и экструдированных спиралей [13] из ПКЛ.

Для проведения *in vitro* и *in vivo* испытаний были изготовлены пленки из пористого ПКЛ, пленки из композита ПКЛ с коллагеном, а также волокнистый ПКЛ, состоящий из микронных волокон, полученных методом электроспиннинга. Пористые и волокнистые материалы представляют интерес для реконструктивных имплантатов, поскольку могут сочетать барьерную функцию с возможностью диффузии газов, питательных веществ и биологически активных молекул [10, 16]. В контексте нервных кондуитов это особенно важно при реконструкции протяженных дефектов, где необходимо поддерживать жизнеспособность клеток во внутренней полости имплантата и одновременно ограничивать врастание рубцовой ткани. Анализ структуры полученных материалов показал, что пористый ПКЛ обладал большим размером пор по сравнению с пленкой ПКЛ+КЛГ, однако в обоих случаях размер пор был существенно меньше размера клеток соединительной ткани, что потенциально

**Рис. 3.** Морфологическая структура кожи спины мыши в контрольной группе. Окраска гематоксилином-эозином, увеличение $\times 25$ (А–Д) и $\times 800$ (Е–К)

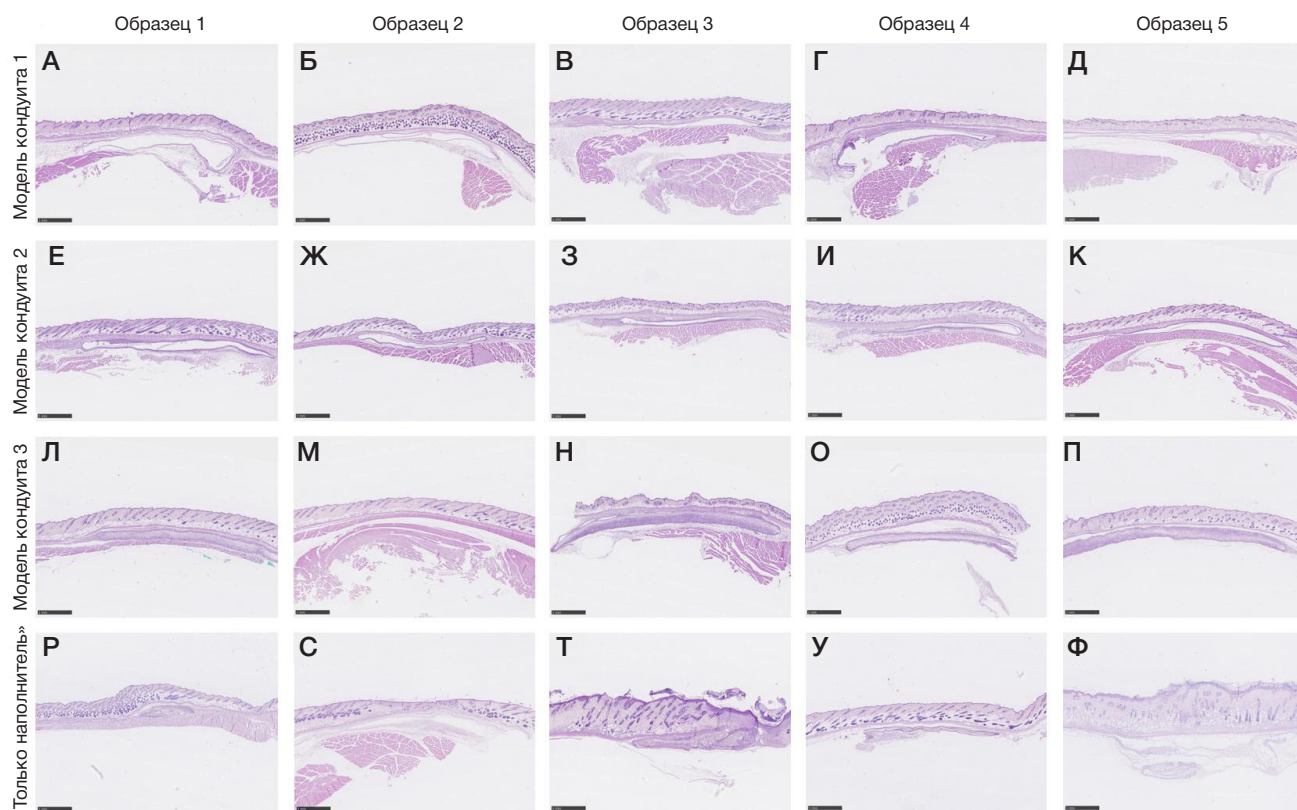


Рис. 4. Морфологическая картина участков имплантации моделей материалов и наполнителя. Обозначения моделей материалов и наполнителя: модель 1 — пористый ПКЛ; модель 2 — ПКЛ+КЛГ; модель 3 — волокнистый ПКЛ; наполнитель — волокнистый ПА. Окраска гематоксилином-эозином, увеличение $\times 25$

может препятствовать их проникновению во внутреннее пространство конструкции.

Перед проведением испытаний материалы на основе ПКЛ были обработаны низкотемпературной плазмой для повышения гидрофильности, биосовместимости и адгезионных свойств поверхности. Испытания *in vitro* на культуре фибробластов L929 подтвердили отсутствие выраженной цитотоксичности у исследованных материалов: доля живых клеток через 72 ч культивирования превышала 80%. При этом волокнистый ПКЛ характеризовался примерно на треть меньшей плотностью клеточного заселения по сравнению с пленочными материалами. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами, демонстрирующими влияние микроструктуры поверхности полимерных материалов на клеточную адгезию и распределение клеток [23].

Помимо наружной стенки, современные имплантируемые конструкции для восстановления периферических нервов могут включать внутренние элементы, выполняющие функцию направляющего каркаса. Среди таких решений описаны канавки и каналы в толще материала, гидрогели, губчатые структуры, многоканальные конструкции и пучки ориентированных волокон во внутренней полости кондуита [19, 25]. Ранее авторами вышеупомянутых статей было продемонстрировано, что материал из нейлоновых нановолокон диаметром 50–100 нм способен направлять рост нейритов за счет имитации ультраструктуры внеклеточного матрикса, причем направление роста нервных отростков совпадает с ориентацией волокон [21]. Показано также, что композитный материал, содержащий слои волокон диаметром 60 и 200 нм, стимулирует пролиферацию и поляризацию шванновских клеток, а в условиях *ex vivo* способствует направленному росту аксонов дорсальных корешковых ганглиев [20]. Поэтому

материал из ориентированных полиамидных нановолокон может быть рассмотрен как перспективный элемент внутренней архитектуры кондуита, предназначенный для обеспечения контактного наведения и правильной пространственной организации регенерирующих аксонов [22].

Проведенное исследование *in vivo* подтвердило, что не только химический состав, но и физическая структура, пористость и топография поверхности полимерных материалов существенно определяют характер локального иммунного ответа. Наиболее благоприятный профиль тканевой реакции был выявлен у пористого ПКЛ и волокнистого полиамида. Эти материалы вызывали минимальную воспалительную реакцию, не сопровождались выраженным гранулематозным воспалением и не приводили к формированию массивной фиброзной капсулы. Такой тип ответа можно рассматривать как наиболее предпочтительный для имплантируемых конструкций, где требуется сочетание биоинертности, структурной стабильности и отсутствия неконтролируемого фиброза.

Особое значение эти результаты имеют для разработки искусственных нервных кондуитов. Избыточная реакция на инородное тело и формирование плотной рубцовой ткани вокруг имплантата могут создавать механический барьер для регенерации, нарушать трофику растущих аксонов и ограничивать физиологическую подвижность реконструируемого нервного ствола [14, 15]. В нашем исследовании вокруг пористого ПКЛ формировалась лишь тонкая соединительнотканная капсула без признаков активного неоваскуляризации и выраженной воспалительной инфильтрации. Такой баланс свидетельствует о высокой биосовместимости материала и делает его перспективным кандидатом для создания наружного барьерного слоя

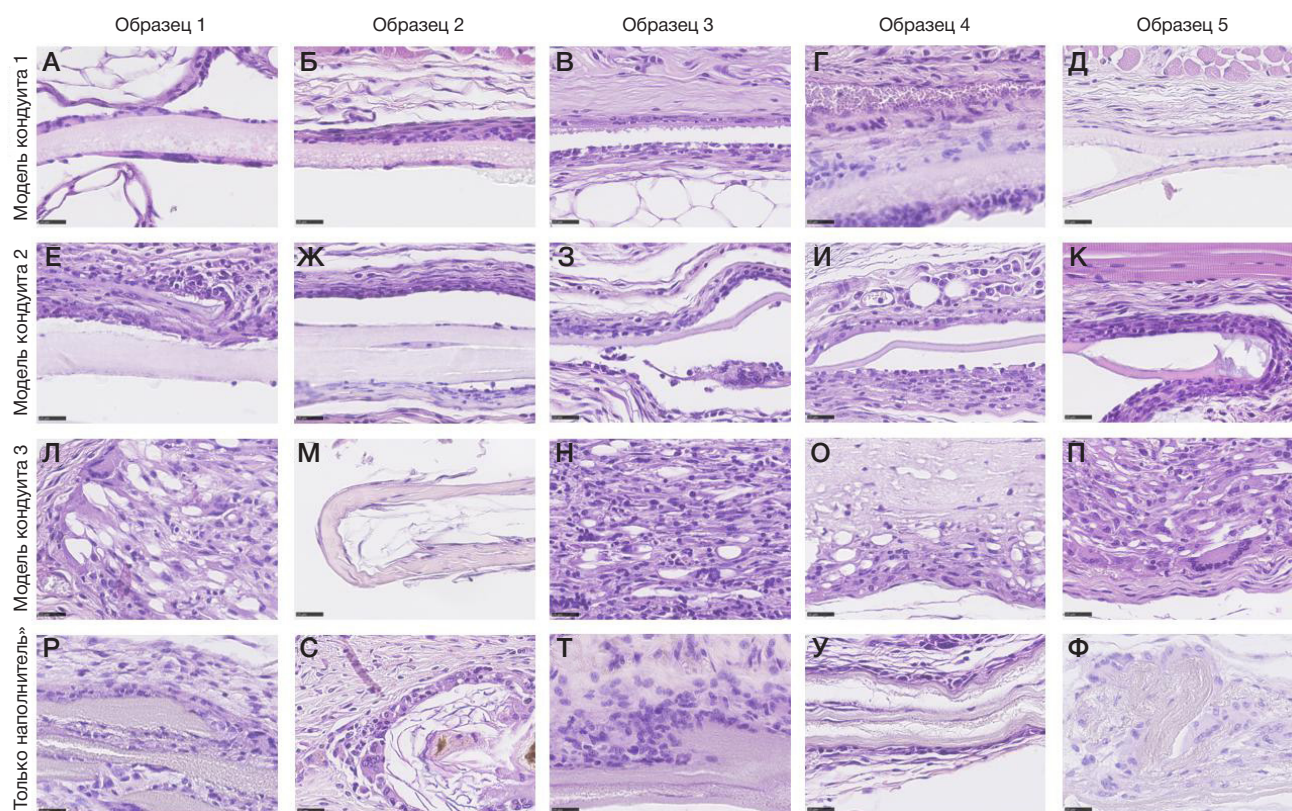


Рис. 5. Морфологическая картина участков имплантации моделей материалов и наполнителя. Обозначения моделей материалов и наполнителя: модель 1 — пористый ПКЛ; модель 2 — ПКЛ+КЛГ; модель 3 — волокнистый ПКЛ; наполнитель — волокнистый ПА. Окраска гематоксилином-эозином, увеличение $\times 800$

имплантируемых конструкций. В контексте нервной регенерации подобная структура может быть особенно полезна, поскольку позволяет сохранить просвет кондуита и ограничить экстраневральный фиброз без хронической агрессии со стороны макрофагального звена [3, 26].

Отдельного внимания заслуживают результаты имплантации волокнистого полиамида. Этот материал продемонстрировал наименьшую выраженность тканевой реакции среди всех исследованных образцов: вокруг него не формировалась выраженная соединительнотканная капсула, а макрофагальная реакция была минимальной. Для реконструктивной хирургии это указывает на хорошую переносимость материала при контакте с тканями. Для нервных кондуитов значение данного результата особенно важно, поскольку внутрипросветный наполнитель должен не только задавать направление роста клеток и аксонов, но и не провоцировать воспаление внутри зоны регенерации. Полученные данные согласуются с ранее показанной способностью ориентированных полиамидных нановолокон поддерживать рост нейритов и направленную миграцию клеток периферической нервной системы [20, 21].

В отличие от пористого ПКЛ и волокнистого полиамида, имплантация композита ПКЛ+КЛГ и волокнистого ПКЛ сопровождалась более выраженной воспалительной реакцией. Формирование плотной фиброзной капсулы толщиной до 100 мкм вокруг композита ПКЛ+КЛГ свидетельствует о выраженной реакции на инородное тело. Несмотря на то что коллаген широко используют в биомедицинских материалах, его включение в состав композитной пленки в данном случае не улучшило профиль тканевой реакции, а сопровождалось усилением макрофагальной инфильтрации, появлением гигантских клеток инородных тел и выраженной васкуляризацией капсулы. Это указывает на необходимость осторожной

и аккуратной интерпретации результатов *in vitro* цитосовместимости: отсутствие выраженной цитотоксичности не всегда означает благоприятный тканевой ответ после имплантации *in vivo*.

Тканевая реакция на волокнистый ПКЛ также оказалась менее благоприятной. Гистологически этот материал отличался рыхлой структурой и наличием пустот диаметром 10–30 мкм, вокруг которых концентрировались макрофаги и гигантские клетки инородных тел. С одной стороны, взаимосвязанная пористая сеть может быть полезна для диффузии кислорода и питательных веществ, а также для стимуляции ангиогенеза [10]. С другой стороны, чрезмерная рыхлость и недостаточная механическая стабильность волокнистой структуры могут способствовать прорастанию материала клетками воспалительного инфильтрата и формированию гранулематозной реакции. Вероятно, низкая устойчивость незакрепленных волокон к деформации и растяжению при имплантации способствовала неоднородному прорастанию ткани и образованию крупных пустот. При этом наличие сосудистой сети в толще материала подтверждает его способность поддерживать ангиогенез, однако выраженность макрофагальной реакции ограничивает его применение в неизменном виде.

Полученные данные следует учитывать при дальнейшем проектировании волокнистых имплантируемых материалов. Для снижения выраженности воспалительной реакции может потребоваться дополнительная стабилизация структуры, например путем локального сплавления, склеивания или формирования узловых участков фиксации волокон. В экспериментальных работах показано, что жесткость, регулярность и пространственная организация пористых структур из ПКЛ способны влиять на адгезию макрофагов и их поляризацию, включая сдвиг в сторону

M2-фенотипа, ассоциированного с противовоспалительным и репаративным ответами [27]. Следовательно, оптимизация не только химического состава, но и архитектуры материала является принципиальным условием для создания безопасных и функциональных имплантируемых конструкций.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что микро- и наноструктурированные полимерные материалы с близкой исходной степенью биосовместимости *in vitro* могут существенно различаться по характеру тканевой реакции при их имплантации у животной модели *in vivo*. Наиболее перспективными среди исследованных материалов оказались пористый ПКЛ и волокнистый полиамид. В широком контексте реконструктивной хирургии их можно рассматривать как кандидатов для создания барьерных и направляющих имплантируемых структур. В более узком контексте реконструкции периферических нервов полученные данные обосновывают дальнейшую разработку гибридного биомиметического кондукта, сочетающего наружную стенку из пористого ПКЛ и внутренний ориентированный каркас из полиамидных нановолокон.

Ограничения исследования и направления для дальнейших исследований

Модель подкожной имплантации на мышах *in vivo* является классическим этапом первичного скрининга биологической безопасности и локальной тканевой реакции на новые полимерные материалы. Однако она не позволяет в полной мере оценить их поведение в условиях конкретной реконструктивной задачи, поскольку микроокружение подкожной клетчатки существенно отличается от тканей, для восстановления которых потенциально могут применяться данные материалы. В частности, при реконструкции периферического нерва ключевую роль играют процессы валлеровой дегенерации, деградации миелина, ремоделирования эндоневрального микроокружения и направленной миграции шванновских клеток [28].

Кроме того, использованная модель не позволяет оценить функциональные свойства материалов в составе финальной имплантируемой конструкции: механическую устойчивость в зоне дефекта, сохранение просвета кондукта, направленный рост аксонов, восстановление проводимости нерва и функциональный исход реконструкции. Кроме того, в рамках настоящего исследования не проводили иммуногистохимическую верификацию клеточного состава воспалительного инфильтрата, включая оценку макрофагальной реакции и поляризации макрофагов, что ограничивает интерпретацию механизмов локального иммунного ответа. В связи с этим следующим этапом исследования могут стать разработка и испытание комбинированной биомиметической конструкции, сочетающей внешнюю изолирующую оболочку на основе пористого ПКЛ и внутреннюю направляющую матрицу на основе волокнистого ПА. Для подтверждения применимости такой конструкции в реконструкции периферических нервов необходимы исследования на моделях травматического дефекта нерва с оценкой морфологических, электрофизиологических и функциональных исходов. Дополнительным перспективным направлением является функционализация разработанных структур адгезивными пептидными мотивами, например RGD или IKVAV [29],

а также нейротрофическими факторами, включая NGF и BDNF [30], для таргетной стимуляции клеточной адгезии, направленного роста аксонов и повышения регенеративного потенциала имплантата.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования разработаны и структурно охарактеризованы четыре типа микро- и наноструктурированных полимерных материалов, потенциально применимых в реконструктивной хирургии и тканевой инженерии: пористый ПКЛ, композит ПКЛ и коллагена I типа, волокнистый ПКЛ и материал из высокоориентированных полиамидных нановолокон. Пористый ПКЛ (толщина 65 мкм; диаметр пор $0,44 \pm 0,17$ мкм) продемонстрировал наиболее благоприятный профиль биосовместимости. По данным *in vitro* испытания на культуре фибробластов L929 доля живых клеток составила $90,5 \pm 1,3\%$, плотность клеточного заселения — 2987 ± 161 кл/мм². По обоим показателям различия с контролем на стеклянной подложке ($94,4 \pm 3,7\%$; 2695 ± 422 кл/мм²) не достигали статистической значимости ($p > 0,05$), что указывает на отсутствие выраженного цитотоксического эффекта материала. При подкожной имплантации вокруг материала формировалась тонкая соединительнотканная капсула из 3–4 пучков коллагеновых волокон без признаков активного неоваскулогенеза, минимальный воспалительный ответ зарегистрирован в 4 из 5 образцов. Композит ПКЛ+КЛГ (толщина 35 мкм; диаметр пор $0,10 \pm 0,03$ мкм) при сопоставимой *in vitro* цитосовместимости (доля живых клеток $87,7 \pm 4,3\%$; плотность 3366 ± 536 кл/мм²) сопровождался наиболее выраженной *in vivo* реакцией на инородное тело: формированием утолщенной фиброзной капсулы (до 100 мкм; 10–20 параллельных пучков коллагеновых волокон), макрофагальной инфильтрацией с количеством гигантских клеток инородных тел, в 4–5 раз превышающим показатели группы пористого ПКЛ, и выраженной периваскулярной лимфоцитарно-макрофагальной реакцией. Волокнистый ПКЛ (толщина ~300–350 мкм; диаметр волокон $0,69 \pm 0,32$ мкм) продемонстрировал наименьшие значения *in vitro* жизнеспособности и плотности клеточного заселения ($83,8 \pm 3,6\%$; 1920 ± 372 кл/мм²). По обоим показателям различия с пористым ПКЛ и композитом ПКЛ+КЛГ были статистически значимыми ($p < 0,05$). При имплантации в трех из пяти образцов выявлены признаки гранулематозного воспаления с образованием множественных гигантских клеток инородных тел вокруг пустот в толще материала. Волокнистый полиамид (толщина 10 мкм; ориентированные волокна диаметром 60 и 200 нм) вызывал наименее выраженную тканевую реакцию среди всех исследованных материалов: формирование выраженной соединительнотканной капсулы и признаков неоваскулогенеза отсутствовало, зарегистрирован единственный макрофагальный ответ. Это согласуется с описанной ранее способностью ориентированных полиамидных нановолокон поддерживать направленный рост нейритов и миграцию шванновских клеток.

Таким образом, среди исследованных материалов пористый ПКЛ и волокнистый ПА можно рассматривать как наиболее перспективных кандидатов для разработки барьерных и направляющих имплантируемых конструкций в реконструктивной хирургии. Применительно к реконструкции периферических нервов полученные результаты обосновывают дальнейшую разработку

гибридного биомиметического кондуита, сочетающего наружную трубчатую стенку из пористого ПКЛ и внутренний ориентированный каркас из полиамидных нановолокон,

с последующей оценкой его эффективности на функциональных моделях повреждения периферического нерва.

Литература

1. Fornasari BE, Carta G, Gambarotta G, Raimondo S. Natural-based biomaterials for peripheral nerve injury repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8: 554257. DOI: 10.3389/fbioe.2020.554257.
2. Zhang M, Li C, Zhou LP, Pi W, Zhang PX. Polymer scaffolds for biomedical applications in peripheral nerve reconstruction. *Molecules.* 2021; 26 (9): 2712. DOI: 10.3390/molecules26092712.
3. Kaplan B, Levenberg S. The role of biomaterials in peripheral nerve and spinal cord injury: a review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1244. DOI: 10.3390/ijms23031244.
4. Li R, Liu Z, Pan Y, Chen L, Zhang Z, Lu L. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 68 (3): 449–54. DOI: 10.1007/s12013-013-9742-1.
5. Karumbaiah L. Neural tissue engineering. In: *Neural Engineering*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. DOI: 10.1007/978-1-4614-5227-0_19.
6. Duraku LS, Eberlin KR, Moore A, et al. Ten myths in nerve surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024; 12 (8): e6017. DOI: 10.1097/GOX.0000000000006017.
7. Zhai X, Wang Y. Physical modulation and peripheral nerve regeneration: a literature review. *Cell Regen.* 2024; 13: 32. DOI: 10.1186/s13619-024-00215-9.
8. Zheng F, Li R, He Q, et al. The electrostimulation and scar inhibition effect of chitosan/oxidized hydroxyethyl cellulose/reduced graphene oxide/asiaticoside liposome based hydrogel on peripheral nerve regeneration in vitro. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 109: 110560. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110560.
9. Wan T, Li QC, Zhang FS, et al. Biomimetic ECM nerve guidance conduit with dynamic 3D interconnected porous network and sustained IGF-1 delivery for enhanced peripheral nerve regeneration and immune modulation. *Mater Today Bio.* 2024; 30: 101403. DOI: 10.1016/j.mbio.2024.101403.
10. Wan T, Wang YL, Zhang FS, et al. The porous structure of peripheral nerve guidance conduits: features, fabrication, and implications for peripheral nerve regeneration. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (18): 14132. DOI: 10.3390/ijms241814132.
11. Woodruff MA, Hutmacher DW. The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century. *Prog Polym Sci.* 2010; 35 (10): 1217–56. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002.
12. Panahi-Joo Y, Karkhaneh A, Nourinia A, Abd-Emami B, Negahdari B, Renaud P, et al. Design and fabrication of a nanofibrous polycaprolactone tubular nerve guide for peripheral nerve tissue engineering using a two-pole electrospinning system. *Biomed Mater (Bristol).* 2016; 11 (2): 025017. DOI: 10.1088/1748-6041/11/2/025017.
13. Nawrotek K, Mąkiewicz M, Zawadzki D. Fabrication and characterization of polycaprolactone/chitosan-hydroxyapatite hybrid implants for peripheral nerve regeneration. *Polymers (Basel).* 2021; 13 (5): 775. DOI: 10.3390/polym13050775.
14. Park D, Kim D, Park SJ, et al. Micropattern-based nerve guidance conduit with hundreds of microchannels and stem cell recruitment for nerve regeneration. *NPJ Regen Med.* 2022; 7 (1): 62. DOI: 10.1038/s41536-022-00257-0.
15. Sanchez Rezza A, Kulahci Y, Gorantla VS, Zor F, Drzeniek NM. Implantable biomaterials for peripheral nerve regeneration: technology trends and translational tribulations. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022; 10: 863969. DOI: 10.3389/fbioe.2022.863969.
16. Tao J, Hu Y, Wang S, Zhang J, Liu X, Gou Z, et al. A 3D-engineered porous conduit for peripheral nerve repair. *Sci Rep.* 2017; 7: 46038. DOI: 10.1038/srep46038.
17. Sharifi M, Kamalabadi-Farahani M, Salehi M, et al. Recent perspectives on the synergy of mesenchymal stem cells with micro/nano strategies in peripheral nerve regeneration: a review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024; 12: 1401512. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1401512.
18. Perrelle JM, Boreland AJ, Gamboa JM, Gowda P, Murthy NS. Biomimetic strategies for peripheral nerve injury repair: an exploration of microarchitecture and cellularization. *Biomed Mater Devices.* 2023; 1 (1): 21–37. DOI: 10.1007/s44174-022-00039-8.
19. Vijayavenkataraman S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: a review on design, materials and fabrication methods. *Acta Biomater.* 2020; 106: 54–69. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.02.003.
20. Antonova OY, Kochetkova OY, Taylakov ME, Kanev IL. ECM-mimetic nanofibrous scaffolds for stimulation of dorsal root ganglia axon guidance and Schwann cell maturation. *ACS Appl Bio Mater.* 2025; 8 (10): 9480–95. DOI: 10.1021/acsabm.5c01600.
21. Antonova OY, Kochetkova OY, Shlyapnikov YM. ECM-mimetic nylon nanofiber scaffolds for neurite growth guidance. *Nanomaterials (Basel).* 2021; 11 (2): 516. DOI: 10.3390/nano11020516.
22. Антонова О. Ю., Канев И. Л., Кочеткова О. Ю., Райхман Е. В. Искусственный нервный кондукт с наполнителем из волокнистого наноматериала. Патент РФ RU226161U1. Заявл. 09.08.2023; опублик. 23.05.2024.
23. Антонова О. Ю., Райхман Е. В., Кочеткова О. Ю., Канев И. Л. Нервные кондукты из синтетических биосовместимых полимеров. *Известия Института инженерной физики.* 2023; 4 (70): 86–92.
24. Мирошникова П. К., Лютдуп А. В., Бацаленко Н. П., Крашенинников М. Е., Занг Ю., Фельдман Н. Б., Береговых В. В. Перспективные нервные кондукты для стимуляции регенерации поврежденных периферических нервов. *Вестник РАМН.* 2018; 6.
25. Jiang Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Multichannel nerve conduit based on chitosan derivatives for peripheral nerve regeneration and Schwann cell survival. *Carbohydr Polym.* 2023; 301 (Pt B): 120327. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.120327.
26. Puranik N, Tiwari S, Kumari M, et al. Advanced bioactive polymers and materials for nerve repair: strategies and mechanistic insights. *J Funct Biomater.* 2025; 16 (7): 255. DOI: 10.3390/jfb16070255.
27. Wang X, Fu X, Luo D, Hou R, Li P, Chen Y, et al. 3D printed high-precision porous scaffolds prepared by fused deposition modeling induce macrophage polarization to promote bone regeneration. *Biomed Mater.* 2024; 19 (3): 035006. DOI: 10.1088/1748-605X/ad2ed0.
28. Nocera G, Jacob C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77 (20): 3977–89. DOI: 10.1007/s00018-020-03516-9.
29. Stocco E, Barbon S, Zamuner A, et al. Self-assembling peptides for sciatic nerve regeneration: a review of conduit microenvironment modeling strategies in preclinical studies. *Front Cell Dev Biol.* 2025; 13: 1637189. DOI: 10.3389/fcell.2025.1637189.
30. Sandoval-Castellanos AM, Claeysens F, Haycock JW. Biomimetic surface delivery of NGF and BDNF to enhance neurite outgrowth. *Biotechnol Bioeng.* 2020; 117 (10): 3124–35. DOI: 10.1002/bit.27466.

References

1. Fornasari BE, Carta G, Gambarotta G, Raimondo S. Natural-based biomaterials for peripheral nerve injury repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8: 554257. DOI: 10.3389/fbioe.2020.554257.
2. Zhang M, Li C, Zhou LP, Pi W, Zhang PX. Polymer scaffolds for biomedical applications in peripheral nerve reconstruction. *Molecules.* 2021; 26 (9): 2712. DOI: 10.3390/molecules26092712.
3. Kaplan B, Levenberg S. The role of biomaterials in peripheral nerve and spinal cord injury: a review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1244. DOI: 10.3390/ijms23031244.

1244. DOI: 10.3390/jms23031244.
4. Li R, Liu Z, Pan Y, Chen L, Zhang Z, Lu L. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 68 (3): 449–54. DOI: 10.1007/s12013-013-9742-1.
5. Karumbaiah L. Neural tissue engineering. In: *Neural Engineering*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. DOI: 10.1007/978-1-4614-5227-0_19.
6. Duraku LS, Eberlin KR, Moore A, et al. Ten myths in nerve surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024; 12 (8): e6017. DOI: 10.1097/GOX.0000000000006017.
7. Zhai X, Wang Y. Physical modulation and peripheral nerve regeneration: a literature review. *Cell Regen*. 2024; 13: 32. DOI: 10.1186/s13619-024-00215-9.
8. Zheng F, Li R, He Q, et al. The electrostimulation and scar inhibition effect of chitosan/oxidized hydroxyethyl cellulose/reduced graphene oxide/asiaticoside liposome based hydrogel on peripheral nerve regeneration in vitro. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 109: 110560. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110560.
9. Wan T, Li QC, Zhang FS, et al. Biomimetic ECM nerve guidance conduit with dynamic 3D interconnected porous network and sustained IGF-1 delivery for enhanced peripheral nerve regeneration and immune modulation. *Mater Today Bio*. 2024; 30: 101403. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.101403.
10. Wan T, Wang YL, Zhang FS, et al. The porous structure of peripheral nerve guidance conduits: features, fabrication, and implications for peripheral nerve regeneration. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (18): 14132. DOI: 10.3390/jms241814132.
11. Woodruff MA, Huttmacher DW. The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century. *Prog Polym Sci*. 2010; 35 (10): 1217–56. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002.
12. Panahi-Joo Y, Karkhaneh A, Nourinia A, Abd-Emami B, Negahdari B, Renaud P, et al. Design and fabrication of a nanofibrous polycaprolactone tubular nerve guide for peripheral nerve tissue engineering using a two-pole electrospinning system. *Biomed Mater (Bristol)*. 2016; 11 (2): 025017. DOI: 10.1088/1748-6041/11/2/025017.
13. Nawrotek K, Makiewicz M, Zawadzki D. Fabrication and characterization of polycaprolactone/chitosan-hydroxyapatite hybrid implants for peripheral nerve regeneration. *Polymers (Basel)*. 2021; 13 (5): 775. DOI: 10.3390/polym13050775.
14. Park D, Kim D, Park SJ, et al. Micropattern-based nerve guidance conduit with hundreds of microchannels and stem cell recruitment for nerve regeneration. *NPJ Regen Med*. 2022; 7 (1): 62. DOI: 10.1038/s41536-022-00257-0.
15. Sanchez Rezza A, Kulahci Y, Gorantla VS, Zor F, Drzeniek NM. Implantable biomaterials for peripheral nerve regeneration: technology trends and translational tribulations. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 863969. DOI: 10.3389/fbioe.2022.863969.
16. Tao J, Hu Y, Wang S, Zhang J, Liu X, Gou Z, et al. A 3D-engineered porous conduit for peripheral nerve repair. *Sci Rep*. 2017; 7: 46038. DOI: 10.1038/srep46038.
17. Sharifi M, Kamalabadi-Farahani M, Salehi M, et al. Recent perspectives on the synergy of mesenchymal stem cells with micro/nano strategies in peripheral nerve regeneration: a review. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024; 12: 1401512. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1401512.
18. Perrelle JM, Boreland AJ, Gamboa JM, Gowda P, Murthy NS. Biomimetic strategies for peripheral nerve injury repair: an exploration of microarchitecture and cellularization. *Biomed Mater Devices*. 2023; 1 (1): 21–37. DOI: 10.1007/s44174-022-00039-8.
19. Vijayavenkataraman S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: a review on design, materials and fabrication methods. *Acta Biomater*. 2020; 106: 54–69. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.02.003.
20. Antonova OY, Kochetkova OY, Taylakov ME, Kanev IL. ECM-mimetic nanofibrous scaffolds for stimulation of dorsal root ganglia axon guidance and Schwann cell maturation. *ACS Appl Bio Mater*. 2025; 8 (10): 9480–95. DOI: 10.1021/acsabm.5c01600.
21. Antonova OY, Kochetkova OY, Shlyapnikov YM. ECM-mimetic nylon nanofiber scaffolds for neurite growth guidance. *Nanomaterials (Basel)*. 2021; 11 (2): 516. DOI: 10.3390/nano11020516.
22. Antonova OYu, Kanev IL, Kochetkova OYu, Rajhman EV. Iskusstvennyj nervnyj konduit s napolnitelem iz voloknistogo nanomateriala. Patent RF RU226161U1. Zayavl. 09.08.2023; opubl. 23.05.2024. Russian.
23. Antonova OYu, Rajhman EV, Kochetkova OYu, Kanev IL. Nervnye konduity iz sinteticheskikh biosovmestimyh polimerov. Izvestiya Instituta inzhenernoj fiziki. 2023; 4 (70): 86–92. Russian.
24. Miroshnikova PK, Lyundup AV, Bacalenco NP, Krashennikov ME, Zang Yu, Fel'dman NB, et al. Perspektivnye nervnye konduity dlya stimulyatsii regeneratsii povrezhdennykh perifericheskikh nervov. *Vestnik RAMN*. 2018; 6. Russian.
25. Jiang Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Multichannel nerve conduit based on chitosan derivatives for peripheral nerve regeneration and Schwann cell survival. *Carbohydr Polym*. 2023; 301 (Pt B): 120327. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.120327.
26. Puranik N, Tiwari S, Kumari M, et al. Advanced bioactive polymers and materials for nerve repair: strategies and mechanistic insights. *J Funct Biomater*. 2025; 16 (7): 255. DOI: 10.3390/jfb16070255.
27. Wang X, Fu X, Luo D, Hou R, Li P, Chen Y, et al. 3D printed high-precision porous scaffolds prepared by fused deposition modeling induce macrophage polarization to promote bone regeneration. *Biomed Mater*. 2024; 19 (3): 035006. DOI: 10.1088/1748-605X/ad2ed0.
28. Nocera G, Jacob C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77 (20): 3977–89. DOI: 10.1007/s00018-020-03516-9.
29. Stocco E, Barbon S, Zamuner A, et al. Self-assembling peptides for sciatic nerve regeneration: a review of conduit microenvironment modeling strategies in preclinical studies. *Front Cell Dev Biol*. 2025; 13: 1637189. DOI: 10.3389/fcell.2025.1637189.
30. Sandoval-Castellanos AM, Claeysens F, Haycock JW. Biomimetic surface delivery of NGF and BDNF to enhance neurite outgrowth. *Biotechnol Bioeng*. 2020; 117 (10): 3124–35. DOI: 10.1002/bit.27466.