

Методи лікування травм периферичного нерва (огляд літератури)

Н. М. Невмержицька *^{B,D,E,F}, Л. М. Яременко ^{D,E}, С. М. Чухрай ^B, О. М. Грабовий ^{A,C,D}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – аналіз сучасної фахової літератури й узагальнення відомостей щодо методів лікування травм периферичного нерва, враховуючи механізми позитивного впливу.

Здійснили огляд можливих методів лікування травм периферичного нерва, фундаментальних класифікацій травм периферичних нервів, розглянули їхні відмінності, патофізіологічні механізми й імовірність спонтанного відновлення залежно від ступеня травми. Проаналізували загальні принципи й умови успішної регенерації периферичного нерва. Навели варіанти, комбінації, переваги та недоліки таких методів хірургічного лікування травм периферичного нерва, як нейрорафія, аутотрансплантація та алотрансплантація. Визначили такі терміни, як «малий», «великий» і «критичний» розриви між куксами нерва. Навели класифікації та характеристики кондуїтів; описали види синтетичних кондуїтів. Проаналізували використання лікарських препаратів, шванівських клітин, ростових і нейротрофічних факторів, нейральних, ембріональних і мезенхімальних стовбурових клітин різного походження, застосування екзосом мезенхімальних стовбурових клітин при так званій безклітинній терапії на основі стовбурових клітин під час лікування цієї патології. Описали застосування генетично модифікованих мезенхімальних стовбурових клітин, оптокінетику. Навели такі фізичні методи лікування травм периферичного нерва, як короткочасна низькочастотна електрична стимуляція, магнітна стимуляція, ультразвук низької інтенсивності, фотобіомодуляційна терапія, фотохімічне склеювання, а також окремі механізми їхнього позитивного впливу.

Висновки. Поліпшення якості життя і зменшення ступеня інвалідизації пацієнтів із травмами магістральних нервових стовбурів залежить від комбінованого використання низки хірургічних, біоінженерних і регенераторних технологій. Вони передбачають відновлення анатомічної неперервності нерва, зокрема й шляхом використання природних або штучних елементів, застосування клітинних технологій і менеджменту регенераторних процесів. Отже, кожного разу перед хірургом постає складне завдання зі створення комбінації різноманітних засобів наведених базових складових лікування пошкоджень нерва для лікування конкретного пацієнта. Такий лікувальний підхід потребує відповідної компетенції хірурга, наявності спеціальної матеріально-технічної бази та зможе знизити гостроту соціального напруження щодо пацієнтів із травмами магістральних нервових стовбурів.

Ключові слова:

мезенхімальні стовбурові клітини, травми, периферичний нерв.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 365-369

*E-mail: natalianmu@ukr.net

Treatment methods for peripheral nerve injuries (a literature review)

N. M. Nevmerzhytska, L. M. Yaremenko, S. M. Chuhrai, O. M. Grabovyi

Aim: to analyze modern professional literature and summarize data on treatment methods for peripheral nerve injuries, taking into account the mechanisms of positive effects.

The article presents an overview of possible methods for treatment of peripheral nerve injuries, fundamental classifications of peripheral nerve injuries, their differences are considered, pathophysiological mechanisms and the probability of spontaneous recovery depending on the degree of injury, general principles and conditions for successful regeneration of the peripheral nerve. Options, combinations, advantages and disadvantages of such surgical methods for peripheral nerve injury treatment as neuroorrhaphy, autotransplantation and allotransplantation are described in detail, such terms as “small”, “large” and “critical” gaps between the nerve stumps are specified. Classifications and characteristics of conduits are described, types of synthetic conduits are considered. The use of drugs, Schwann cells, growth and neurotrophic factors, neural, embryonic and mesenchymal stem cells of various origins, exosomes of mesenchymal stem cells in the so-called “stem cell-free therapy” in treating this pathology is mentioned. Genetically modified mesenchymal stem cells, optokinetics are also noted, such physical methods for peripheral nerve injury treatment as short-term low-frequency electrical stimulation of the nerve, magnetic stimulation, low-intensity ultrasound, photobiomodulation therapy, photochemical bonding are discussed, indicating some mechanisms of their positive effects.

Conclusions. Improving the quality of life and reducing the degree of disability in patients with injuries of the main nerve trunks depends on the combined use of a number of surgical, bioengineering and regenerative technologies. These involve the restoration of the anatomical continuity of the nerve, including through the use of natural or artificial elements, cellular technologies and the management of regenerative processes. Therefore, every time, a surgeon is facing a major challenge to create a combination of various means from the indicated basic components for the treatment of nerve damage in managing a particular patient. However, such a treatment approach requires proper competences of surgeons as well as specific material and technical bases in order to bring down the level of social tension in patients with injuries of the main nerve trunks.

Key words:

mesenchymal stem cells, injury, peripheral nerve.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25(4), 365-369

Травматичне пошкодження периферичного нерва є актуальною клінічною проблемою, що може стати причиною стійкої інвалідності [1]. Майже 3 % всіх травм пов'язані з ураженням периферичних нервів [1,2,3,4]. У розвинених країнах частота ушкодження периферичних нервів

становить від 13 до 23 випадків на 100 000 осіб на рік [5]. Причиною порушення рухової функції та чутливості, разом із розладами вегетативних функцій, апраксією та тривалим болям, є травматичне ушкодження периферичних нервів [6,7].

Мета роботи

Аналіз сучасної фахової літератури й узагальнення відомостей щодо методів лікування травм периферичного нерва, враховуючи механізми позитивного впливу.

Перші класифікації травм периферичних нервів розроблені Н. J. Seddon (1943) і Sunderland (1951). Відповідно до класифікації Seddon, розрізняють три групи ушкодження нервів: нейропраксія, аксонотмезис і нейротмезис [8,9]. Класифікація Sunderland описує переважно гістологічний патерн травм периферичних нервів, за нею розрізняють 5 ступенів ушкодження [10]. У 1988 р. класифікацію Sunderland доповнено Mackinnon & Dellon, які визначили шостий ступінь ушкодження периферичних нервів (табл. 1) [6,11].

Для відновлення периферичного нерва після травми необхідні кілька умов. Так, по-перше, нейрони повинні «вижити» після травми та запустити ефективну метаболічну відповідь, щоб активізувати регенерацію. По-друге, має бути оптимальне для регенерації мікрооточення в дистальній культурі нерва, що забезпечить достатню підтримку для аксонів, що регенерують. Отже, успішно регенований аксон має реіннервувати кінцевий орган, а орган повинен зберігати здатність приймати реіннервацію, відновлюватися після денервації та атрофії [11,12]. Ступінь відновлення нерва завжди залежатиме від тяжкості пошкодження, локалізації травми, наявності або відсутності розриву між дистальним і проксимальним відрізками нерва, початку лікування від моменту травми, супутніх захворювань [13]. Gordon T. et al. вважають: хоча денервація дистальної кукси є головною детермінантою успішної чи недостатньої регенерації, денерований м'яз також може негативно впливати на функціональний результат [14]. Внаслідок денервації виникає атрофія м'язів із наступним фіброзом, а їхній ступінь залежатиме від швидкості відновлення нерво-м'язових зв'язків [15].

Коли відбувається денервація кінцевого / робочого органа, його реіннервація може розвинути за двома механізмами: колатеральним розгалуженням інтактних аксонів або регенерацією пошкоджених [11]. При пошкодженні 20–30 % аксонів колатеральне розгалуження є найпоширенішим механізмом відновлення [11]. Аксонів, які відростають, завжди більше, ніж тих, що зрештою встановлюють зв'язки та реіннервують органи-мішені. Аксони, що не отримують нейротрофічні фактори від органа-мішені, неминуче дегенерують [11]. При пошкодженні понад 90 % аксонів усередині нерва регенерація аксонів – основний механізм відновлення [11].

Увага багатьох сучасних дослідників спрямована на вдосконалення методів лікування та регенерації периферичних нервів після травм [16,17].

До класичних способів лікування травм периферичного нерва належать хірургічні методи зі з'єднанням проксимального та дистального сегментів пошкодженого нерва [6]. Цей метод хірургічного лікування називають нейрографією, застосовують, коли є малий (до 1 см) діастаз між фрагментами нерва [18,19]. Коли немає зазору між ділянками пошкодженого нерва, виконують пряме зшивання двох кукс кінець у кінець [7].

Трансплантати зазвичай використовують для оптимізації результатів хірургічного лікування завдяки збе-

реженню точної просторової орієнтації нерва [20]. Для перекриття великих розривів нервів (>3 см), критичних і проксимальних ушкоджень найпоширенішою стратегією є аутотрансплантація, що передбачає використання аутотрансплантату, взятого з тіла цього ж пацієнта, але від іншого нерва [18,19,21,22].

Велика кількість клітин Шванна та фібрил базальної пластинки залишається в аутологічних нервових трансплантатах, що забезпечує достатню фізичну орієнтацію нервових волокон і рівень нейротрофічних факторів для стимуляції регенерації аксонів [21]. Аутотрансплантати функціонують як імуногенно інертний каркас [18,19].

Незважаючи на те, що аутопластика є «золотим стандартом» відновлення великих дефектів периферичних нервів, ця методика передбачає вилучення здорових нервів, що призводить до функціонального дефіциту та болючості донорської ділянки, імовірності виникнення рубців і невром [9,21]. Оскільки аутотрансплантат зазвичай представлений чутливим нервом, це може стати причиною недостатньої ремієлізації пошкоджених рухових нервів, а також невідповідності розміру нерва та реципієнтної ділянки [6,21,23,24].

Якщо проміжок між кульцями нерва перевищує критичний розмір, що у людини становить майже 3 см, а довжина трансплантату перевищує доступний нервовий аутотрансплантат, необхідно брати до уваги інші джерела [18]. Застосування трупного або донорського нерва як алотрансплантату може стати альтернативним варіантом лікування [18,19,25]. Недоліками алотрансплантатів є необхідність імуносупресії та гірші результати, ніж у разі застосування аутотрансплантатів [11,26].

Для закриття діастазу між ділянками нерва також можна використовувати кондуїти, що забезпечують не лише перекриття проміжку між двома відрізками нерва, але й доставлення терапевтичних клітин до місця ушкодження [27]. Для реконструкції ушкоджень периферичних нервів застосовують природні чи штучні кондуїти. Природні канали одержують із біологічних тканин вен, артерій і м'язів [26], використовують для відновлення проміжків між кульцями ушкодженого нерва внаслідок наявності в них великої кількості білків позаклітинного матриксу (ECM-extracellular matrix). Ці білки забезпечують оптимальне для регенерації мікрооточення та сприяють клітинній адгезії, напрямку аксонів та міграції не нейрональних клітин [18,20].

Безклітинні природні кондуїти – інша група природних нервових провідників, що являють собою ендогенні нервові сегменти з вилученими всіма клітинними й імуногенетичними елементами, але збереженими базальною пластинкою та позаклітинним матриксом, які відіграють важливу роль у відновленні травмованих периферичних нервів [21,26]. Ці канали зберігають природну фізичну, хімічну, механічну та просторову архітектуру нерва [26].

Штучні нервові провідники можуть замінити природні. Розрізняють дві категорії: ті, що розсмоктуються (або біодеградує), та ті, що не розсмоктуються [26,27,28]. Серед матеріалів, що не розсмоктуються, найчастіше використовують силіконову трубку й еластомерний гідрогель. Але ці матеріали активують хронічні реакції на стороннє тіло через утворення рубцевої тканини, негнучкість і нестабільність [26,30]. Кондуїти, виго-

Таблиця 1. Класифікація ушкоджень нервів, патофізіологія та можливість спонтанного відновлення [6]

Sunderland	H. J. Seddon	Патофізіологічна характеристика	Імовірність спонтанного відновлення
I ступінь	Нейропраксія	Сегментарне пошкодження мієліну; залишаються інтактними епіневрії, периневрії, ендоневрії і цілісність аксонів; є часткові сенсомоторні порушення	Повне спонтанне одужання протягом тижнів чи місяців
II ступінь	Аксонотмезис	Пошкодження аксона, мієліну, епіневрію. Периневрії, ендоневрії збережені. Є порушення вегетативних і сенсомоторних функцій	Повне або погане спонтанне відновлення (1 мм/день) залежно від цілісності сполучної тканини та відстані до м'яза
III ступінь	Аксонотмезис	Втрата аксонів, демієлінізація, ушкоджені ендоневрії, але епіневрії і периневрії не пошкоджені	Погане ендогенне відновлення, неправильний напрям аксонів, іноді потрібна операція
IV ступінь	Аксонотмезис	Пошкодження аксонів і мієліну, пошкоджені периневрії та ендоневрії, але епіневрії збережені	Погане ендогенне відновлення або його відсутність, необхідне хірургічне втручання
V ступінь	Нейротмезис	Пошкодження аксонів і мієліну, епіневрію, периневрію та ендоневрію	Погане ендогенне відновлення або його відсутність, необхідне хірургічне втручання
VI ступінь	Змішана травма	Різні комбінації ушкоджень нервів (I–V ступеня)	Різне спонтанне відновлення залежно від тяжкості ушкодження нерва

товлені з полімерів, що розсмоктуються, мають низку переваг: можливість приєднання шванівських клітин або компонентів позаклітинного матриксу, нейротрофінів і доставки їх під час біодеградації, гнучкість, біосумісність, пористість і механічну міцність [2,13,30].

Найчастіше застосовують такі біодеградуєчі полімери, як полі-L-молочна кислота (PLLA), полі-3-гідроксипропіонат (ПГБ), полі-DL-лактид-ε-капролактон, полігліколева кислота, фіброїн шовку, силіконова трубка, політетрафторетилен [21,26]. Окремо або в поєднанні зі стовбуровими клітинами вони сприяють регенерації нервів, мієлінізації та реіннервації [26]. Полігліколева кислота (PGA) – ще один синтетичний біодеградуєчий полімер, що часто використовують [6,26]. Застосовують також кондуїти, створені за допомогою 3D-принтерів Bio. Це трубчасті тканини без каркасів, що повністю складаються з однорідних багатоклітинних сфероїдів без синтетичних матеріалів, застосування яких також показано при регенерації периферичних нервів [22,30].

Чимало дослідників для стимуляції росту нервових волокон, які регенерують, використовують лікарські препарати [31,32], шванівські клітини, отримані з різних попередників, що введені на основі біоматеріалів і є носіями функціональних властивостей позаклітинного матриксу (ECM) [21], ростові [17,33], нейротрофічні фактори [34,35], нейральні, ембріональні та мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) різного походження [7,29,36]. Поширеним є застосування екзосом МСК при так званій безклітинній терапії на основі стовбурових клітин [37,38]. Треба звернути увагу і на генетично модифіковані МСК, що перепрограмовують для надмірного вивільнення факторів росту, нейрорегенераторних факторів, міграційних та адгезивних молекул разом з інгібуванням дефектних генів [23,39].

Використання вірусів для введення терапевтичних генів – найефективніший метод лікування захворювань нервової системи [11]. Спільна трансплантація нейрорегенераторних клітин з МСК або нейральними стовбуровими клітинами, нейронами гангліїв дорсальних корінців і клітинами-попередниками, що отримані зі шкіри, має додатковий вплив на регенерацію нервів і є ефективним методом одержання позитивних функціональних результатів при травмі периферичного нерва [40,41].

Оптогенетика – інноваційний підхід, що передбачає використання хвилі відповідної довжини для управління живими нейронами в їхньому природному середовищі шляхом зміни конформаційної форми

трансмембранних пептидів для регенерації периферичного нерва [42,43].

Короткочасна низькочастотна електрична стимуляція нерва проксимальніше місця перетину та хірургічного втручання прискорює регенерацію рухових і чутливих нервів [3,44].

Магнітна стимуляція активує регенерацію периферичних нервів внаслідок збільшення кількості та діаметра регенерованих аксонів, а також, можливо, стимуляцією активності NGF та зниженням активності цитокінів [18,11].

Ультразвук низької інтенсивності (LIU) покращує регенерацію шляхом механічного, термічного впливу, стимуляції кровообігу та клітинного метаболізму [18,11].

Фотобіомодуляційну терапію з використанням лазерів інфрачервоного спектра низького рівня також вважають терапевтичним досягненням. За допомогою активації фотохімічних реакцій у клітинах збільшується синтез ДНК і РНК, а також синтез білка, що сприяє стимуляції регенераційних процесів [3,18]. Фотохімічне склеювання тканин – інший спосіб лікування травм периферичного нерва, що передбачає розрізання по обидва боки коаптації епіневрію з наступним забарвленням фотоактивним барвником і використанням лазерного опромінення для створення водонепроникного ущільнення поперек щілини [18,45]. Застосування цього методу на моделі в щурів із перерізанням сідничного нерва показало: діаметр аксональних волокон і товщина мієліну покращилися порівняно з традиційною коаптацією швів [18,45].

З'єднання кінців перерізаного нерва за допомогою поліетиленгліколю (ПЕГ) – перспективний метод лікування. ПЕГ-терапія має бути застосована одразу після травми, щоб мати позитивний ефект і діяти як фузоген при правильному вирівнюванні зрізаних проксимальних і дистальних пучків [18,45,46].

Висновки

Підвищення якості життя і зменшення ступеня інвалідизації пацієнтів із травмами магістральних нервових стовбурів залежить від комбінованого використання низки хірургічних, біоінженерних і регенераторних технологій. Вони передбачають відновлення анатомічної неперервності нерва, зокрема й шляхом використання природних або штучних елементів, застосування клітинних технологій і менеджменту регенераторних процесів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: «Вивчити особливості відновлення ушкоджень головного мозку та периферичного нерву за умов стимуляції ендогенних мезенхімальних стовбурових клітин» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансуються з державного бюджету, держреєстрація № 0120U101376 (2020–2022).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 26.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 07.04.2023

Відомості про авторів:

Невмержицька Н. М., асистент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5378-2267

Яременко Л. М., д-р мед. наук, професор каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7076-467X

Чухрай С. М., канд. мед. наук, доцент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7431-7375

Грабовий О. М., д-р мед. наук, професор, в. о. зав. каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5705-9909

Information about the authors:

Nevmerzhytska N. M., MD, Assistant of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yaremenko L. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Chuhray S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Grabovyi O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- Fornasari, B. E., El Soury, M., Nato, G., Fucini, A., Carta, G., Ronchi, G., Crosio, A., Perroteau, I., Geuna, S., Raimondo, S., & Gambarotta, G. (2020). Fibroblasts Colonizing Nerve Conduits Express High Levels of Soluble Neuregulin1, a Factor Promoting Schwann Cell Dedifferentiation. *Cells*, 9(6), 1366.
- Kubiak, C. A., Grochmal, J., Kung, T. A., Cederna, P. S., Midha, R., & Kemp, S. W. P. (2020). Stem-cell-based therapies to enhance peripheral nerve regeneration. *Muscle & nerve*, 61(4), 449-459.
- Modrak, M., Talukder, M. A. H., Gurgenschvili, K., Noble, M., & Elfar, J. C. (2020). Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *Journal of neuroscience research*, 98(5), 780-795.
- Mao, Q., Nguyen, P. D., Shanti, R. M., Shi, S., Shakoobi, P., Zhang, Q., & Le, A. D. (2019). Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cell-Extracellular Vesicles Activate Schwann Cell Repair Phenotype and Promote Nerve Regeneration. *Tissue engineering. Part A*, 25(11-12), 887-900.
- Moattari, M., Kouchesfehni, H. M., Kaka, G., Sadraie, S. H., & Naghdi, M. (2018). Evaluation of nerve growth factor (NGF) treated mesenchymal stem cells for recovery in neurotmesis model of peripheral nerve injury. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery*, 46(6), 898-904.
- Yousefi, F., Lavi Arab, F., Nikkhah, K., Amiri, H., & Mahmoudi, M. (2019). Novel approaches using mesenchymal stem cells for curing peripheral nerve injuries. *Life sciences*, 221, 99-108.
- Zhang, R. C., Du, W. Q., Zhang, J. Y., Yu, S. X., Lu, F. Z., Ding, H. M., Cheng, Y. B., Ren, C., & Geng, D. Q. (2021). Mesenchymal stem

cell treatment for peripheral nerve injury: a narrative review. *Neural regeneration research*, 16(11), 2170-2176.

- Seddon, H. J. (1943). Three types of nerve injury. *Brain*, 66(4), 237-288. <https://doi.org/10.1093/brain/66.4.237>
- Bojanic, C., To, K., Zhang, B., Mak, C., & Khan, W. S. (2020). Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells in peripheral nerve regeneration. *World journal of stem cells*, 12(4), 288-302.
- Sunderland, S. A. (1951). Classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 74(4), 491-516. <https://doi.org/10.1093/brain/74.4.491>
- Alvites, R., Rita Caseiro, A., Santos Pedrosa, S., Vieira Branquinho, M., Ronchi, G., Geuna, S., Varejão, A., & Colette Maurício, A. (2018). Peripheral nerve injury and axonotmesis: State of the art and recent advances. *Cogent Medicine*, 5(1), 1466404. <https://doi.org/10.1080/2331205x.2018.1466404>
- Fu, S. Y., & Gordon, T. (1997). The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Molecular neurobiology*, 14(1-2), 67-116. <https://doi.org/10.1007/BF02740621>
- Duffy, P., McMahon, S., Wang, X., Keaveney, S., O'Ceirbhail, E. D., Quintana, I., Rodríguez, F. J., & Wang, W. (2019). Synthetic bioresorbable poly- α -hydroxyesters as peripheral nerve guidance conduits; a review of material properties, design strategies and their efficacy to date. *Biomaterials science*, 7(12), 4912-4943. <https://doi.org/10.1039/c9bm00246d>
- Gordon, T. (2020). Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8652. <https://doi.org/10.3390/ijms21228652>
- Kaiser, R., Ullas, G., Havránek, P., Homolková, H., Miletin, J., Tichá, P., & Sukop, A. (2017). Current concepts in peripheral nerve injury repair. *Acta chirurgiae plasticae*, 59(2), 85-91.
- Liu, C., Fan, L., Tian, Z., Wen, H., Zhou, L., Guan, P., Luo, Y., Chan, C., Tan, G., Ning, C., Rong, L., & Liu, B. (2021). Self-curling electroconductive nerve dressing for enhancing peripheral nerve regeneration in diabetic rats. *Bioactive materials*, 6(11), 3892-3903. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.034>
- Jiang, L., Jones, S., & Jia, X. (2017). Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 94.
- Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A. C., Mendonça, C., Atayde, L. M., Luís, A. L., Varejão, A. S. P., & Maurício, A. C. (2022). Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 918.
- Hussain, G., Wang, J., Rasul, A., Anwar, H., Qasim, M., Zafar, S., Aziz, N., Razzaq, A., Hussain, R., de Aguiar, J. G., & Sun, T. (2020). Current Status of Therapeutic Approaches against Peripheral Nerve Injuries: A Detailed Story from Injury to Recovery. *International journal of biological sciences*, 16(1), 116-134.
- Wang, J. P., Liao, Y. T., Wu, S. H., Chiang, E. R., Hsu, S. H., Tseng, T. C., & Hung, S. C. (2020). Mesenchymal stem cells from a hypoxic culture improve nerve regeneration. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 14(12), 1804-1814.
- Rao, Z., Lin, Z., Song, P., Quan, D., & Bai, Y. (2022). Biomaterial-Based Schwann Cell Transplantation and Schwann Cell-Derived Biomaterials for Nerve Regeneration. *Frontiers in cellular neuroscience*, 16, 926222.
- Mitsuzawa, S., Zhao, C., Ikeguchi, R., Aoyama, T., Kamiya, D., Ando, M., Takeuchi, H., Akieda, S., Nakayama, K., Matsuda, S., & Ikeya, M. (2020). Pro-angiogenic scaffold-free Bio three-dimensional conduit developed from human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells promotes peripheral nerve regeneration. *Scientific reports*, 10(1), 12034.
- De la Rosa, M. B., Kozik, E. M., & Sakaguchi, D. S. (2018). Adult Stem Cell-Based Strategies for Peripheral Nerve Regeneration. *Advances in experimental medicine and biology*, 1119, 41-71. https://doi.org/10.1007/5584_2018_254
- Cui, Y., Yao, Y., Zhao, Y., Xiao, Z., Cao, Z., Han, S., Li, X., Huan, Y., Pan, J., & Dai, J. (2018). Functional collagen conduits combined with human mesenchymal stem cells promote regeneration after sciatic nerve transection in dogs. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 12(5), 1285-1296.
- Meena, P., Kakkar, A., Kumar, M., Khatri, N., Nagar, R. K., Singh, A., Malhotra, P., Shukla, M., Saraswat, S. K., Srivastava, S., Datt, R., & Pandey, S. (2021). Advances and clinical challenges for translating nerve conduit technology from bench to bed side for peripheral nerve repair. *Cell and tissue research*, 383(2), 617-644.
- Lavorato, A., Raimondo, S., Boido, M., Muratori, L., Durante, G., Cofano, F., Vincitorio, F., Petrone, S., Titolo, P., Tartara, F., Vercelli, A., & Garbossa, D. (2021). Mesenchymal Stem Cell Treatment Perspectives in Peripheral Nerve Regeneration: Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 572.
- Leite, A. P. S., Pinto, C. G., Tibúrcio, F. C., Sartori, A. A., de Castro Rodrigues, A., Barraviera, B., Ferreira, R. S., Junior, Filadelfo, A. L., & Matheus, S. M. M. (2019). Heterologous fibrin sealant potentiates

- axonal regeneration after peripheral nerve injury with reduction in the number of suture points. *Injury*, 50(4), 834-847. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.03.027>
28. Armaiz Flores, A., & Wang, H. (2018). The Use and Delivery of Stem Cells in Nerve Regeneration: Preclinical Evidence and Regulatory Considerations. *Annals of plastic surgery*, 80(4), 448-456.
 29. Rhode, S. C., Beier, J. P., & Ruhl, T. (2021). Adipose tissue stem cells in peripheral nerve regeneration-In vitro and in vivo. *Journal of neuroscience research*, 99(2), 545-560.
 30. Zhang, Q., Nguyen, P. D., Shi, S., Burrell, J. C., Cullen, D. K., & Le, A. D. (2018). 3D bio-printed scaffold-free nerve constructs with human gingiva-derived mesenchymal stem cells promote rat facial nerve regeneration. *Scientific reports*, 8(1), 6634.
 31. Li, Q., Li, T., Cao, X. C., Luo, D. Q., & Lian, K. J. (2016). Methylprednisolone microsphere sustained-release membrane inhibits scar formation at the site of peripheral nerve lesion. *Neural regeneration research*, 11(5), 835-841.
 32. Tseng, K. C., Li, H., Clark, A., Sundem, L., Zuscik, M., Noble, M., & Elfar, J. (2016). 4-Aminopyridine promotes functional recovery and remyelination in acute peripheral nerve injury. *EMBO molecular medicine*, 8(12), 1409-1420.
 33. Carvalho, C. R., Oliveira, J. M., & Reis, R. L. (2019). Modern Trends for Peripheral Nerve Repair and Regeneration: Beyond the Hollow Nerve Guidance Conduit. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 337.
 34. McGregor, C. E., & English, A. W. (2019). The Role of BDNF in Peripheral Nerve Regeneration: Activity-Dependent Treatments and Val66Met. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 522.
 35. Sayad Fathi, S., & Zaminy, A. (2017). Stem cell therapy for nerve injury. *World journal of stem cells*, 9(9), 144-151.
 36. Wang, Y., Yin, P., Bian, G. L., Huang, H. Y., Shen, H., Yang, J. J., Yang, Z. Y., & Shen, Z. Y. (2017). The combination of stem cells and tissue engineering: an advanced strategy for blood vessels regeneration and vascular disease treatment. *Stem cell research & therapy*, 8(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0642-y>
 37. Yin, K., Wang, S., & Zhao, R. C. (2019). Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomarker research*, 7, 8.
 38. Maqsood, M., Kang, M., Wu, X., Chen, J., Teng, L., & Qiu, L. (2020). Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: Sources, characteristics, and application in regenerative medicine. *Life sciences*, 256, 118002.
 39. Hu, F., Zhang, X., Liu, H., Xu, P., Doulathunnisa, Teng, G., & Xiao, Z. (2017). Neuronally differentiated adipose-derived stem cells and aligned PHBV nanofiber nerve scaffolds promote sciatic nerve regeneration. *Biochemical and biophysical research communications*, 489(2), 171-178.
 40. Yu, Z., Men, Y., & Dong, P. (2017). Schwann cells promote the capability of neural stem cells to differentiate into neurons and secrete neurotrophic factors. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(5), 2029-2035.
 41. Cai, S., Tsui, Y. P., Tam, K. W., Shea, G. K., Chang, R. S., Ao, Q., Shum, D. K., & Chan, Y. S. (2017). Directed Differentiation of Human Bone Marrow Stromal Cells to Fate-Committed Schwann Cells. *Stem cell reports*, 9(4), 1097-1108. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.08.004>
 42. Carina, V., Costa, V., Raimondi, L., Pagani, S., Sartori, M., Figallo, E., Setti, S., Alessandro, R., Fini, M., & Giavaresi, G. (2017). Effect of low-intensity pulsed ultrasound on osteogenic human mesenchymal stem cells commitment in a new bone scaffold. *Journal of applied biomaterials & functional materials*, 15(3), e215-e222.
 43. Wani, A. L. (2017). Understanding adult neurogenesis beyond its role in learning and memory formation. *Educacion Medica*, 18(2), 144-147.
 44. Zuo, K. J., Gordon, T., Chan, K. M., & Borschel, G. H. (2020). Electrical stimulation to enhance peripheral nerve regeneration: Update in molecular investigations and clinical translation. *Experimental neurology*, 332, 113397.
 45. Lanier, S. T., Hill, J. R., Dy, C. J., & Brogan, D. M. (2021). Evolving Techniques in Peripheral Nerve Regeneration. *The Journal of hand surgery*, 46(8), 695-701.
 46. Paskal, A. M., Paskal, W., Pietruski, P., & Wlodarski, P. K. (2019). Polyethylene Glycol: The Future of Posttraumatic Nerve Repair? Systemic Review. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1478.