

ВНУТРИСУСТАВНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ИЗ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИГИДРОКСИАЛКАНОАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.В. Майбородин, А.И. Шевела, Е.А. Береговой, В.А. Матвеева, А.А. Ангельский, М.Н. Дровосеков

Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, заведующий – д.м.н. профессор А.И. Шевела г. Новосибирск

Представлены результаты изучения процессов регенерации поврежденного хряща коленного сустава крыс после имплантации биodeградируемых полигидроксиалканоев (ПГА) методом световой микроскопии. После применения ПГА деструктивные изменения в поврежденных суставах были выражены значительно сильнее, чем при естественном ходе заживления. Случаев обнаружения ПГА между суставными поверхностями не было. Иногда ПГА лежал свободно в боковых складках суставной капсулы, но значительно чаще небольшие его фрагменты располагались в мягких тканях вокруг сустава, были инкапсулированы активно пролиферирующей фиброзной тканью и деформированы. Во всех случаях не было явлений макрофагальной и лейкоцитарной реакции на инородное тело и признаков развития гранулематозного воспалительного процесса. Отсутствовали и свидетельства деградации ПГА. Полученные данные указывают не на биodeградируемость, а на выраженную биоинертность материалов, приготовленных из ПГА.

Ключевые слова: биodeградируемые полигидроксиалканоев, коленный сустав, повреждения хряща.

THE INTRAARTICULATE IMPLANTATION OF BIODEGRADED POLYHYDROXYALKANOATES IN EXPERIMENT

I.V. Maiborodin, A.I. Shevela, E.A. Beregovoy, V.A. Matveeva, A.A. Angelsky, M.N. Drovosekov

The processes of regeneration damaged rat cartilage of knee joint after implantation of biodegraded polyhydroxyalkanoates (PHA) were studied by method of light microscopy. After application PHA the destructive changes in the damaged joints have been expressed much more strongly, than after natural course of healing. In all cases for all terms of supervision the PHA has not been found out between articulate surfaces. However, sometimes PHA lay freely in lateral plicae of articulate capsule. Much more often small fragments of PHA settled in tissues round a joint, were encapsulated by actively proliferated fibrous tissue and were deformed. In all cases there were no reactions of macrophages and leucocytes to a foreign body and signs of granulomatous inflammatory process. There were no also certificates of PHA degradation. The materials, prepared from PHA, are not biodegraded, but are expressed bioinertness.

Key words: biodegraded polyhydroxyalkanoates, knee joint, damaged cartilage.

Введение

Одной из важнейших задач медицины является восстановление поврежденных суставов. В настоящее время для ускорения регенерации суставных поверхностей в их дефекты вводят различные материалы, улучшающие скольжение и предохраняющие хрящевые поверхности от дальнейшей деструкции. Оптимальным считается применение материалов, вызывающих минимальную макрофагальную и соединительнотканную реакцию и индуцирующих формирование как можно более тонкой капсулы вокруг имплантированного объекта.

Тканевой ответ на имплантацию инородного тела обычно включает в себя воспалительную реакцию. *In vitro* было показано, что лимфоциты могут влиять на способность макрофагов к адгезии к поверхности биоматериалов, но эти данные не подтвердились при исследовании на донорах. Сами макрофаги и гигантские клетки инородных тел также могут синтезировать множество цитокинов и медиаторов при контакте с различными материалами поверхностей имплантатов [16, 17]. Однако, по результатам исследований *in vivo* некоторые материалы могут индуцировать выброс провоспалительных

цитокинов мононуклеарами периферической крови, но это не является поликлональным активатором CD4+ Т-лимфоцитов [13].

Среди биополимеров особое место занимают биodeградируемые полигидроксиалканоаты (ПГА) — полимеры гидроксипроизводных алкановых кислот (масляной, валериановой и др.), которые с середины 1980-х годов активно изучают в качестве материала для хирургии, тканевой инженерии и создания биоискусственных органов. ПГА могут представлять большой интерес для клинической медицины в связи с их механической прочностью, высокой биосовместимостью и медленной биodeградацией [3–6, 8, 18–20].

Резкое увеличение числа научных публикаций, посвященных ПГА, в Китае, Южной Корее, Японии, Индии, Бразилии, а теперь и в России свидетельствует о чрезвычайно интересных и полезных качествах этих полимеров. Наиболее активно и успешно изучением этой проблемы в России занимается группа учёных Сибирского федерального университета (г. Красноярск), которыми была разработана технология получения ПГА, сконструировано и запущено в 2005 г. первое отечественное опытное производство биосовместимых и полностью рассасываемых в биологических средах полимеров различной структуры и экспериментальных изделий биомедицинского назначения. Разработанные из ПГА шовные нити, трубчатые эндопротезы и мембраны допущены к клиническим испытаниям.

К настоящему времени накоплена значительная экспериментальная база, демонстрирующая такие ценные свойства ПГА, как термопластичность, биосовместимость и, самое главное, биоразрушаемость. Термопластичность позволяет легко перерабатывать полимеры в изделия (пленки, полые формы, нити) из порошков, растворов и расплавов, подвергать подобные изделия стерилизации общепринятыми методами (сухо-жарочная обработка, автоклавирование, гамма-облучение, дезинфицирующие растворы) без изменения структуры, потери прочности и ухудшения адгезионных свойств поверхности и без появления токсических свойств [3–6, 8, 18–20].

Изучение процессов интеграции живых тканей и неживых материалов в различных условиях имеет большое значение для качества жизни больных, нуждающихся в ускоренной регенерации или замещении тканевых дефектов в травматологии и ортопедии, восстановительной медицине, хирургии и стоматологии.

Цель исследования — изучить возможность применения ПГА для воздействия на регенерацию поврежденного сустава в эксперименте на крысах.

Материал и методы

В качестве модели были использованы самцы крыс линии Wag весом 180–200 г в возрасте 6 месяцев. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». На каждую точку исследования было не менее 6 животных.

Биodeградируемый ПГА в виде пленок был предоставлен для исследования Институтом биофизики СО РАН (г. Красноярск).

Модель повреждения сустава и применения ПГА в эксперименте. После обработки спиртом производили разрез кожи в области передней поверхности левого коленного сустава длиной 1 см. После вскрытия суставной капсулы стоматологическим бором диаметром 2 мм при медленных оборотах повреждали хрящ суставной поверхности большеберцовой кости на глубину 1–2 мм. В просвет сустава для прикрытия дефекта хряща помещали пленку из ПГА диаметром 5 мм. Несколькими узловыми викриловыми швами («00» с атравматическими иглами) ушивали суставную капсулу, на кожу накладывали непрерывный викриловый шов и обрабатывали послеоперационную рану спиртом. В контрольной группе крыс со спонтанным заживлением поврежденного хряща после его повреждения сразу ушивали капсулу сустава и кожу. В связи с медленными процессами регенерации хрящевой ткани животных выводили из эксперимента через 1 и 2 месяца после операции. Все имплантированные материалы были стерильными.

Фрагменты костей бедра и голени вместе со структурами коленного сустава, имплантированным материалом и окружающими тканями фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 часов, декальцинировали в растворе «Биодек R» (Bio Optica Milano, Италия) в течение 24 часов, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Результаты и обсуждение

В течение всего времени наблюдения в обеих группах животных не было отмечено визуальных признаков гнойного воспаления как реакции на операцию — выраженного отека в месте хирургического вмешательства, прорезания швов, гной-

ного отделяемого из полости суставов и после операционной раны, а также нарушений функций поврежденной конечности.

Через месяц после повреждения суставной поверхности большеберцовой кости крыс в эксперименте и естественном ходе заживления (контрольная группа) не происходит полного восстановления структур поврежденных тканей коленного сустава. Суставные поверхности находятся друг от друга на значительном расстоянии, скорее всего, из-за значительного объема выпота, в то время как у интактных животных они расположены практически вплотную (рис. 1 а, б).

На некоторых участках суставной поверхности большеберцовой кости структура хряща полностью не восстановлена, имеются явления деструкции в подлежащих к повреждению частях кости. В красном костном мозге резко увеличено количество клеток, среди которых много сегментоядерных нейтрофилов и их предшественников. Трабекулы кости, проходящие среди таких участков, гомогенизированы, что, видимо, обусловлено их некротизированием. Такие изменения укладываются в патоморфологическую картину остеомиелита (рис. 1 в, г).

Через 2 месяца после повреждения коленного сустава дефект хрящевой поверхности и нарушения строения кости сохраняются в большинстве наблюдений (4 из 6 животных). Непосредственно под хрящевой тканью в кости расположены обширные полости (рис. 1 д). В некоторых из них присутствуют небольшие фрагменты красного костного мозга практически нормального строения (рис. 1 е). По-видимому, такие полости образовались после прекращения острого воспалительного процесса (остеомиелита), признаков которого на этом сроке не было найдено ни в одном случае.

После применения ПГА деструктивные процессы в поврежденных суставах были выражены значительно сильнее. Следует отметить, что ни в одном наблюдении сам ПГА не был обнаружен в полости сустава.

В большинстве случаев через 1 месяц после имплантации ПГА строение хряща и подлежащих костных тканей было сильно нарушено, присутствовали выраженные признаки отека, формирования грубых структур костной мозоли и явления остеомиелита (рис. 2 а, б). В одном случае были найдены разрастания хряща (рис. 2 б), которые могут быть расценены как гиперпластические, видимо, вследствие длительного раздражения регенерирующего хряща инородным телом – пленкой из ПГА.

К окончанию второго месяца после повреждения хряща и имплантации ПГА в ряде случаев было отмечено неполное восстановление

структуры хрящевой ткани коленного сустава (рис. 2 в). В других наблюдениях состояние хряща было практически восстановлено, но расстояние между суставными поверхностями оставалось значительно расширенным. Структуры красного костного мозга в кости практически отсутствовали во всех случаях. В самой костной ткани всегда наблюдались признаки формирования костной мозоли (рис. 2 г).

Мы уже отмечали, что ни в одном наблюдении, ни через месяц, ни спустя 2 месяца после имплантации ПГА этот полимер не был найден в полости коленного сустава. Однако при внимательном изучении биоптированного материала различные по величине фрагменты ПГА были найдены у всех животных в мягких тканях вокруг суставов. Иногда ПГА лежал свободно в боковых складках (заворотах) суставной капсулы (только в некоторых случаях спустя 1 месяц после имплантации). Не было отмечено ни инкапсуляции ПГА, ни его деградации. Также не было признаков острого или хронического воспаления в тканях как реакции на присутствие в них инородного тела (рис. 2 д).

Однако значительно чаще (в большинстве случаев через 1 месяц после операции и во всех наблюдениях спустя 2 месяца) небольшие фрагменты ПГА были инкапсулированы активно пролиферирующей фиброзной тканью с большим числом фибробластов и фиброцитов. Эти клетки и волокна фиброзной ткани были ориентированы параллельно ПГА (рис. 2 ж, з). Такая инкапсуляция приводила к деформации ПГА. Несмотря на это и возможность травматизации окружающих тканей при деформации ПГА, явлений макрофагальной и лейкоцитарной реакции на инородное тело и признаков развития гранулематозного воспалительного процесса также не было. Отсутствовали и свидетельства деградации ПГА (рис. 2 е–з).

Значительных отличий между состоянием ПГА и окружающих тканей (реакции их на ПГА как инородное тело) через 1 и 2 месяца после имплантации полимера в сустав с поврежденным хрящом не было.

После повреждения хряща в эксперименте в тканях развивается острое воспаление. Эта реакция возникает как ответ на прямое повреждение тканей в результате хирургического вмешательства, так и на внедрение инородного тела – ПГА. Часто в этот процесс вовлекаются структуры подлежащей кости и даже костного мозга, на что указывают явления остеомиелита, обнаруженные через месяц после операции. Со временем стихает воспалительная реакция, вызванная операцией, и начинается восстановление поврежденных тканей.

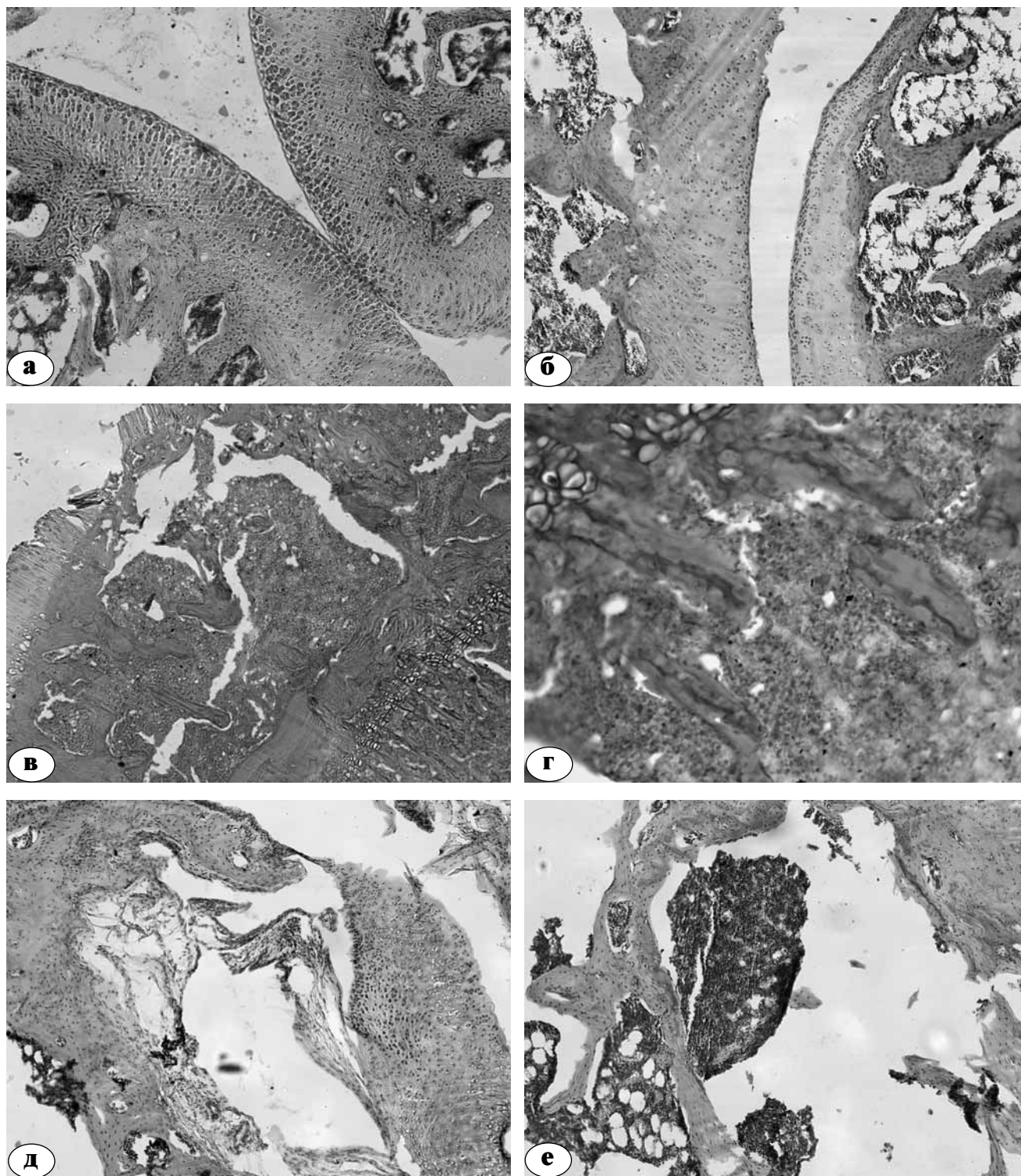


Рис. 1. Регенерация коленного сустава крысы после повреждения хрящевой поверхности без последующего воздействия (окраска гематоксилином и эозином): а, б – структура коленного сустава до его повреждения. Суставные поверхности контактируют между собой и представлены хрящом равномерной толщины и строения; в костной ткани непосредственно под хрящом расположены полости с красным костным мозгом, ув. $\times 100$; в – срок 1 месяц: присутствует дезорганизация строения хряща и кости, ув. $\times 100$; г – явления остеомиелита спустя месяц после операции, ув. $\times 250$; д – срок 2 месяца: дефект хрящевой поверхности и нарушения строения кости сохраняются, ув. $\times 100$; е – срок 2 месяца: в ткани большеберцовой кости и ее трабекул присутствуют структуры костной мозоли; признаков остеомиелита нет, но имеются обширные участки без красного костного мозга, ув. $\times 100$

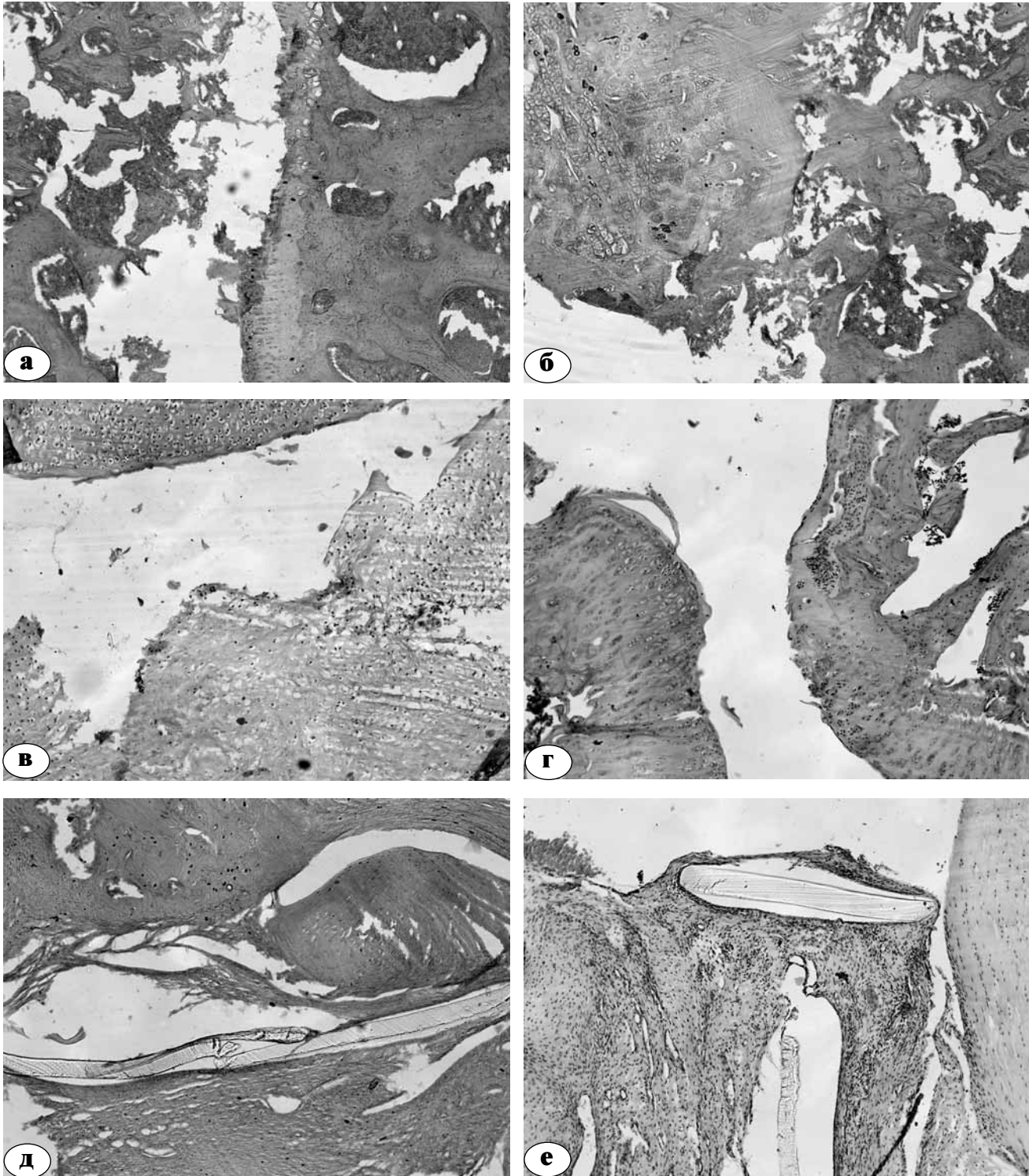


Рис. 2 а-е. Особенности восстановления хрящевой поверхности коленного сустава после его повреждения и имплантации ПГА в эксперименте (окраска гематоксилином и эозином): а – срок 1 месяц: значительное разрушение хряща суставной поверхности и подлежащих тканей, ув. $\times 100$; б – срок 1 месяц: формирование грубой костной мозоли и беспорядочное разрастание хряща; в – срок 2 месяца: неполное восстановление структуры хрящевой ткани коленного сустава, ув. $\times 100$; г – срок 2 месяца: состояние хряща практически восстановлено, но расстояние между суставными поверхностями расширено; структуры красного костного мозга в кости практически отсутствуют, признаки формирования костной мозоли, ув. $\times 100$; д – срок 1 месяц: ПГА расположен среди складок суставной капсулы; признаков воспалительной реакции, сосудистых изменений и деградации инородного тела нет, ув. $\times 100$; е – срок 1 месяц: инкапсуляция фрагментов ПГА фиброзной тканью без явлений острого или хронического гранулематозного воспаления спустя 1 месяц после имплантации полимера, ув. $\times 100$

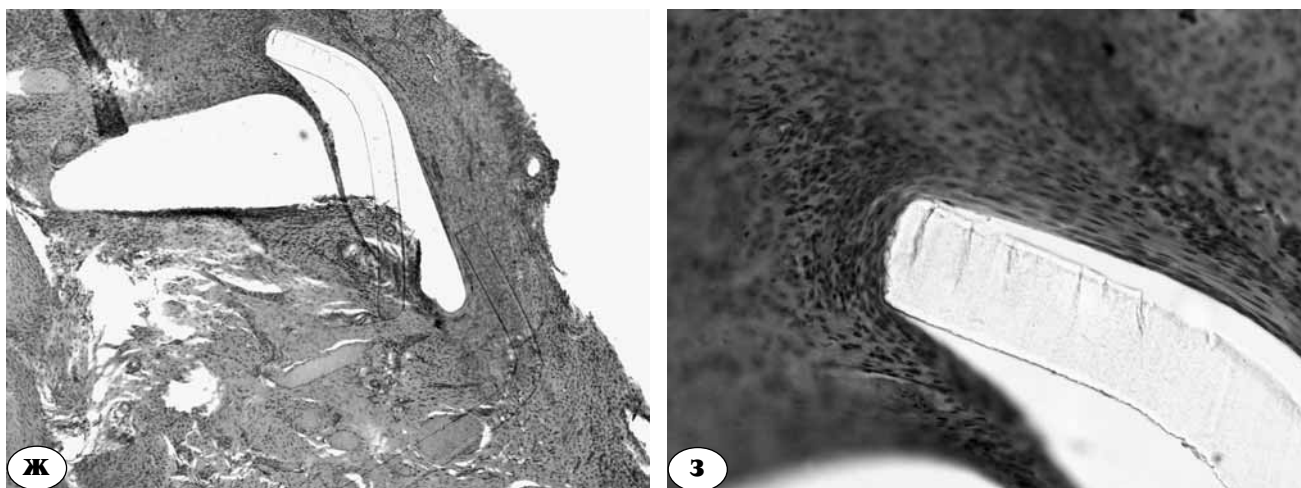


Рис. 2 ж-з. Особенности восстановления хрящевой поверхности коленного сустава после его повреждения и имплантации ПГА в эксперименте (окраска гематоксилином и эозином): ж – срок 2 месяца: деформация ПГА активно пролиферирующей фиброзной тканью в суставной капсуле после операции; признаки воспаления отсутствуют, ув. $\times 100$; з – срок 2 месяца: фиброзная капсула вокруг ПГА спустя 2 месяца после его имплантации содержит множество фибробластов и фиброцитов, ориентированных параллельно инородному телу; лейкоцитарной инфильтрации и гранул инородного тела нет, ув. $\times 500$

Суставной хрящ регенерирует очень медленно, даже в течение 2 месяцев наблюдения не происходит полного восстановления его структуры. О продолжающемся воспалении свидетельствует и выпот в полости сустава (увеличение просвета между суставными поверхностями). Однако имеются данные, что сквозные отверстия в плоских костях крыс полностью закрываются костной мозолью в течение 2–3 недель.

В данном случае мы не ожидали ускорения репарации процессов при использовании ПГА. Ведь даже при его быстрой биодеградируемости требуется определенное время на этот процесс. Целью работы являлась попытка быстрого восстановления функций суставного хряща за счет консолидации ПГА к краю дефекта, протезирования им поверхности скольжения в суставе, предохранения поврежденного хряща от дальнейшей травматизации, постепенного лизиса ПГА и замещения вновь сформированным хрящом.

В литературе есть данные о том, что реконструктивный остеогенез происходит активно при использовании всех типов имплантатов, содержащих в качестве основного компонента ПГА полигидроксибутират. Собственно полигидроксибутират и его различные композиции обладают выраженными остеопластическими свойствами, медленно и адекватно росту новой костной ткани деградируют *in vivo*, обеспечивая нормальное протекание репаративного остеогенеза [3, 4, 6, 8, 19].

В острых и хронических экспериментах на лабораторных животных было показано, что

биодеградация ПГА зависит от химической структуры полимера, места имплантации и формы изделия, происходит медленно гуморальным и клеточным путями, главным образом с поверхности изделия, без образования локальных дефектов и резкого снижения прочности. В биодеградации ПГА принимают участие макрофаги и гигантские клетки инородных тел с высокой активностью кислой фосфатазы, коррелирующей с активностью фермента в сыворотке крови животных. Основной мишенью для полимерных частиц являются ткани печени, а также почек и селезенки. Наиболее активное разрушение полимерного матрикса микрочастиц происходит в селезенке и печени. ПГА пригодны к использованию от нескольких месяцев до года, не вызывают воспалительных, некротических, склеротических или иных негативных реакций в окружающих тканях и не препятствуют репарации *in vivo*, что особенно ценно для хирургических нитей, эндопротезов и остеосинтетических имплантатов. При этом деградация структуры полимера начинает проявляться при длительности эксперимента 12 и более недель. В экспериментах по изучению репаративного остеогенеза было показано, что имплантаты из полигидроксибутирата (ПГБ) обладают выраженными направленными остеопластическими свойствами [3–6, 8, 18–20].

ПГБ наиболее полно отвечает требованиям, предъявляемым к материалам биомедицинского назначения. ПГБ был получен ещё в 1926 г., но только в последнее десятилетие научный

интерес к нему и вообще полимерам этого класса особенно усилился. Есть данные о том, что ПГБ обладает наибольшими тромборезистентными и биосовместимыми характеристиками среди изученных ПГА. Хорошая биосовместимость ПГБ обусловлена, в первую очередь, тем, что ПГБ в виде олигомеров (до 150 остатков 3-гидроксимасляной кислоты) присутствует в крови и тканях млекопитающих [15]. Свойства ПГБ позволяют широко использовать этот полимер для культивирования клеток, реконструкции тканей в хирургии, ортопедии, травматологии, создания различных имплантируемых медицинских изделий: сосудистых протезов, пародонтологических мембран, протезов для остеосинтеза и регенерации хрящевой ткани, а также для нанесения биосовместимых покрытий на другие медицинские изделия (стенды, сетчатые эндопротезы, сосудистые протезы и т. п.) [3–6, 8, 18–20].

В работах М.Б. Федорова с соавторами по исследованию и получению волокнистых и пленочных материалов на основе ПГБ подтверждена целесообразность использования именно этого полимера для нанесения оболочки на хирургические нити. Полученный шовный материал наиболее полно отвечает всем требованиям современной хирургии. Эти требования многообразны: инертность, механическая прочность, атравматичность, то есть нить не должна нарушать кровоснабжения, вызывать развитие некрозов, воспалений в ушиваемых тканях (последнее достигается стерилизацией, снижением капиллярности и приданием пролонгированных бактерицидных свойств), шовный материал не должен обладать гигроскопическими свойствами, его биодеградация должна наступать не ранее определенных сроков, обусловленных процессом заживления ран [2].

Однако, несмотря на большое число сообщений, посвященных биодеградируемости ПГА, во всех случаях в течение всего срока нашего эксперимента (1 и 2 месяца) было найдено замедление процессов репарации хрящевой ткани в суставе. Вместе с этим не было обнаружено ни консолидации между ПГА и дефектом хряща, ни разрушения ПГА фагоцитами, ни макрофагальной реакции (формирование гигантских клеток инородных тел) на присутствие инородного вещества. Еще раз отмечаем, что во всех наблюдениях ПГА отсутствовал между суставными поверхностями.

После миграции ПГА в мягкие ткани (кроме случаев присутствия его в складках суставной капсулы) была найдена инкапсуляция полимера фиброзной тканью с большим числом клеточных элементов. Признаков воспалительной

реакции, гранулематозного воспаления и дегенерации ПГА во всех этих случаях также не обнаружено.

По-видимому, фрагменты ПГА, как и любые другие инородные тела в организме, активизируют процесс образования соединительной ткани, необходимой для отграничения данного инородного тела. Таким образом, имплантированный ПГА при смещении в мягкие ткани инкапсулируется соединительной тканью. Формирование капсулы вокруг имплантированного материала обусловлено реакцией организма на инородное тело – это процесс заживления, очень длительный из-за физического присутствия имплантата. ПГА, как и любое инородное тело, покрывается валом из лейкоцитов: сначала нейтрофилов и лимфоцитов. Далее эти клетки при отсутствии инфекции заменяются моноцитами и макрофагами и постепенно туда мигрируют фибробласты, дифференцируются в фиброциты и продуцируют коллаген. Инородное тело вместе с макрофагальным валом покрывается соединительнотканной капсулой [1, 9, 12], то есть начинается и продолжается асептическая воспалительная реакция, индуцируемая инородным телом.

Можно отметить идентичную последовательность реакций организма на введение чужеродного материала, хотя их выраженность является величиной переменной. Первоначально стимулируется система свертывания крови и происходит активация тромбоцитов. Через несколько минут отмечают накопление лейкоцитов для нейтрализации инородного тела. Хотя фагоциты не могут быстро разрушить материал имплантата, образуется макрофагальный вал, отграничивающий имплантат от окружающих тканей. Если нет гиперреактивности, фибробласты формируют гранулема и изнутри окружают имплантат соединительной тканью [12, 21].

Ткань большинства искусственных имплантатов, даже очень плотных, активно разрушается и поглощается фагоцитами [7, 9, 10]. При исследовании капсулярных и перикапсулярных тканей вокруг имплантатов были найдены их частицы экстрацеллюлярно, в лизосомах гистиоцитов или в гранулемах инородных тел в окружающей фиброзно-жировой ткани [1, 11, 14].

Можно предположить следующий патогенез изменений после введения ПГА в организм. После операции имплантат вследствие движений животного смещается к краю сустава и находится среди складок суставной капсулы. Из-за раздражения тканей инородным телом происходит его постепенная инкапсуляция соединительной тканью (грубоволокнистой или фиброзной). Эта капсула консолидируется с

внутренней поверхностью суставной капсулы в области ее складок. Далее ПГА постепенно мигрирует через толщу суставной капсулы в окружающие мягкие ткани. Постепенно собственная капсула вокруг полимера становится все массивнее, в результате действия миофибробластов сокращается и приводит к деформации имплантата, что также было отмечено в данной работе. Деформация имплантатов способствует их измельчению, каждый фрагмент снова инкапсулируется и становится все меньше и меньше. Наконец, эти фрагменты становятся настолько мелкими, что могут быть поглощены макрофагами, и элиминированы из организма.

Считаем необходимым еще раз отметить, что инкапсуляция фрагментов ПГА фиброзной тканью без признаков его разрушения свидетельствует не в пользу биodeградируемости указанного материала, а наоборот, является доказательством его биоинертности. Материалы из ПГА ведут себя в живом организме точно так же, как и другие инородные тела: инкапсулируются соединительной тканью. Прочность поврежденных тканей после применения ПГА не только не восстанавливается, а остается сниженной (за счет дополнительной травматизации хряща полимером) в течение очень значительного промежутка времени.

Выводы

На основании вышеизложенного можно заключить, что после применения ПГА деструктивные изменения в поврежденных суставах были выражены значительно сильнее, чем при естественном ходе заживления. Ни в одном случае на всех сроках наблюдения ПГА не был обнаружен между суставными поверхностями. Однако иногда ПГА лежал свободно в боковых складках суставной капсулы. Значительно чаще небольшие фрагменты ПГА располагались в мягких тканях вокруг сустава, были инкапсулированы активно пролиферирующей фиброзной тканью и деформированы. Во всех случаях не было явлений макрофагальной и лейкоцитарной реакции на инородное тело и признаков развития гранулематозного воспалительного процесса. Отсутствовали и свидетельства деградации ПГА. Полученные данные указывают не на биodeградируемость, а на выраженную биоинертность используемого полимера.

Литература

1. Майбородин, И.В. Нарушения микроциркуляции как причина капсулярной контрактуры после увеличивающей маммопластики / И.В. Майбородин, Н.Н. Ковынец, О.Б. Добрякова // Хирургия. — 2007. — № 3. — С. 49–53.
2. Федоров, М.Б. Антимикробная активность хирургических нитей, модифицированных полигидроксибутиратом, со структурой ядро-оболочка / М.Б. Федоров [и др.] // Прикл. биохим. и микробиол. — 2007. — Т. 43, № 6. — С. 685–690.
3. Шишацкая, Е.И. Биосовместимые и функциональные свойства гибридного композита полигидроксибутират/гидроксиапатит / Е.И. Шишацкая // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. — 2006. — № 3. — С. 34–38.
4. Шишацкая Е.И. и др. Структура и физико-химические свойства гибридного композита полигидроксибутират/гидроксиапатит / Е.И. Шишацкая и др. // Перспективные материалы. — 2005. — № 1. — С. 40–46.
5. Шишацкая Е.И. Реакция тканей на имплантацию микрочастиц из резорбируемых полимеров при внутримышечном введении / Е.И. Шишацкая и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2007. — Т. 144, № 12. — С. 635–639.
6. Шишацкая, Е.И. Исследование остеопластических свойств матриц из резорбируемого полиэфира гидроксимасляной кислоты / Е.И. Шишацкая, И.В. Камендов, С.И. Старосветский, Т.Г. Волова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2008. — Т. 3. — № 4. — С. 41–47.
7. Caffee, H.H. Detection of breast implant rupture with aspiration cytology / H.H. Caffee, N.S. Hardt, G. La Torre // Plast. Reconstr. Surg. — 1995. — Vol. 95, N 7. — P. 1145–149.
8. Coskun S. Hydroxyapatite reinforced poly(3-hydroxybutyrate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) based degradable composite bone plate / S. Coskun, F. Korkusuz, V. Hasirci // J. Biomat. Sci. Polymer — 2005/ — Vol. 16. — P. 1485–1502.
9. Ersek R.A. Bioplastique: a new textured copolymer microparticle promises permanence in soft-tissue augmentation / R.A. Ersek, A.A. Beisang 3rd // Plast. Reconstr. Surg. — 1991. — Vol. 87, N 4. — P. 693–702.
10. Greene, W.B. Electron probe microanalysis of silicon and the role of the macrophage in proximal (capsule) and distant sites in augmentation mammoplasty patients / W.B. Greene [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. — 1995. — Vol. 95, N 3. — P. 513–519.
11. Hodgkinson, D.J. Buckled upper pole breast style 410 implant presenting as a manifestation of capsular contraction / D.J. Hodgkinson // Aesthetic Plast. Surg. — 1999. — Vol. 23, N 4. — P. 279–281.
12. Kaiser, W. Does silicone induce autoimmune diseases? Review of the literature and case reports / W. Kaiser, J. Zazgornik // Z. Rheumatol. — 1992. — Bd. 51, N 1. — S. 31–34.
13. Miro-Mur, F. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells / F. Miro-Mur [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. — 2009. — Vol. 90, N 2. — P. 510–520.
14. Raso, D.S. Silicone deposition in reconstruction scars of women with silicone breast implants / D.S. Raso, W.B. Greene, R.A. Harley, J.C. Maize // J. Am. Acad. Dermatol. — 1996. — Vol. 35, N 1. — P. 32–36.
15. Reusch, R.N. Increased poly-(R)-3-hydroxybutyrate concentrations in streptozotocin (STZ) diabetic rats /

- R.N. Reusch, E.M. Bryant, D.N. Henry // *Acta Diabetol.* – 2003. – Vol. 40, N 2. – P. 91–94.
16. Rodriguez, A. Evaluation of clinical biomaterial surface effects on T lymphocyte activation / A. Rodriguez, J.M. Anderson // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2010. – Vol. 92, N 1. – P. 214–220.
17. Rodriguez, A. Quantitative in vivo cytokine analysis at synthetic biomaterial implant sites / A. Rodriguez, H. Meyerson, J.M. Anderson // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2009. – Vol. 89–A, N 1. – P. 152–159.
18. Shishatskaya, E.I. Biocompatibility of polyhydroxybutyrate microspheres: in vitro and in vivo evaluation / E.I. Shishatskaya [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2008. – Vol. 19, N 6. – P. 2493–2502.
19. Sudesh, K. Microbial polyhydroxyalkanoates (PHAs): an emerging biomaterial for tissue engineering and therapeutic applications / K. Sudesh // *Med. J. Malaysia.* – 2004. – Vol. 59. – P. 55–66.
20. Volova, T.G. Degradation of bioplastics in natural environment / T.G. Volova [et al.] // *Dokl. Biol. Sci.* – 2004. – Vol. 397. – P. 330–332.
21. Zeller, J.M. Surgical implants. Physiological response / J.M. Zeller // *AORN J.* – 1983. – Vol. 37, N 7. – P. 1284–1291.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Майбородин Игорь Валентинович – д.м.н. профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории стволовой клетки ИХБФМ СО РАН

E-mail: imai@mail.ru;

Шевела Андрей Иванович – д.м.н. профессор, заслуженный врач России, заместитель директора ИХБФМ СО РАН по научной работе;

Береговой Евгений Анатольевич – к.м.н. докторант лаборатории регенеративной хирургии ИХБФМ СО РАН;

Матвеева Вера Александровна – к.б.н. научный сотрудник лаборатории стволовой клетки ИХБФМ СО РАН;

Ангельский Александр Альбертович – к.м.н. младший научный сотрудник лаборатории регенеративной хирургии ИХБФМ СО РАН;

Дровосеков Михаил Николаевич – к.м.н. докторант лаборатории стволовой клетки ИХБФМ СО РАН.