

УДК 576.3:577.12

ОСОБЕННОСТИ БИОРЕЗОРБЦИИ КЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ ПЛЕНОЧНЫХ МАТРИКСОВ ИЗ ПОЛИОКСИАЛКАНОАТОВ И ПОЛИКАПРОЛАКТОНА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ДОЛГОСРОЧНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Антонова Л.В., Бураго А.Ю., Матвеева В.Г., Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Торопова Я.Г., Великанова Е.А., Головкин А.С.
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, e-mail: reception@cardio.kem.ru

Методами световой микроскопии изучены особенности биорезорбции пленочных матриксов на основе полигидроксибутирата с гидроксивалератом (ПГБВ) и поликапролактона (ПКЛ) после подкожной имплантации крысам. Выявлено, что воспалительная инфильтрация окружающих тканей в зоне имплантации в виде умеренной или очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации сохранялась не более 1 месяца. Фрагментация поверхности матриксов на основе 7,5% ПГБВ и 10% ПКЛ происходила через 8 месяцев с формированием многокамерных тонкостенных капсул без признаков перифокального воспаления. Матриксы на основе 5% ПГБВ и 10% ПКЛ не подвергались видимой деструкции через 12 месяцев. Наличие мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (ММСК КМ) на поверхности матриксов привело к отсрочке начала биорезорбции данных образцов на 1 месяц. Таким образом, оптимальный сополимерный состав для создания каркаса сосудистого графта – 5% ПГБВ и 10% ПКЛ. Заселение поверхности матриксов ММСК КМ не сокращает сроки биодеградации сополимерных образцов.

Ключевые слова: полигидроксибутират с гидроксивалератом, поликапролактон, имплантация, биодеградация

BIORESORPTION CHARACTERISTICS OF PLAIN AND CELL-LOADED POLYHYDROXYALKANOATE AND POLYCAPROLACTONE FILM SCAFFOLDS IN CHRONIC LONG-TERM EXPERIMENT

Antonova L.V., Burago A.Y., Matveeva V.G., Kudryavtseva Y.A., Nasonova M.V., Toropova Y.G., Velikanova E.A., Golovkin A.S.

Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, e-mail: reception@cardio.kem.ru

Light microscopy was used to assess the bioresorption characteristics of film scaffolds made out of polyhydroxybutyrate/valerate (PHBV) or polycaprolactone (PCL) after subcutaneous implantation to rats. Inflammatory infiltration of the surrounding tissues in the implantation site was found to be moderate or focal lymphohistocytic infiltration and to stay not more than 1 month. The surface fragmentation of 7,5% PHBV and 10% PCL scaffolds occurred after 8 months; multichamber thin-wall capsules were formed with no signs of perifocal inflammation. 5% PHBV and 10% PCL scaffolds did not have any obvious signs of destruction after 12 months. The presence of multipotent mesenchymal stromal cells derived from the bone marrow (MMSC) on the surface delayed the start of copolymer scaffold bioresorption for 1 month. Thus, the optimal co-polymer composition for a vascular graft scaffold is 5% PHBV and 10% PCL. The presence of MMSC does not reduce the biodegradation time of copolymer scaffolds.

Key words: polyhydroxybutyrate/valerate, polycaprolactone, implantation, biodegradation.

Исследование реакции организма на различные имплантируемые материалы является основополагающей в дальнейшем решении использовать данный материал для создания тканеинженерных конструкций, способных выполнять функции отдельного органа. Эксперименты с биорезорбируемыми полимерами призваны ответить на ряд дополнительных вопросов, отражающих принципиальную способность биорезорбируемых полимерных конструкций сохранять биологическую инертность в условиях поддержания хронического воспаления вследствие их длительной клеточной резорбции *in vivo*. При этом обязательно следует учитывать выраженность хронического воспаления, сопровождающего этап

клеточной биодеградации полимерных структур [4].

На сегодняшний день одной из нерешенных проблем в кардиохирургии является отсутствие протезов для замещения артерий малого диаметра. Возможный путь решения данной проблемы – создание сосуда непосредственно в организме на основе биодеградируемого сосудистого графта. При этом одними из основных требований к сополимерному каркасу являются достаточно высокая биосовместимость, обеспечивающая возможность выступить в роли носителя клеток, пластичность, механическая прочность, длительная скорость биодеградации и низкая токсичность продуктов собственной деградации. В силу всего вы-

шеперечисленного мы остановили свой выбор на наиболее подходящих для этих целей полимерах – сополимере полигидроксибутирата с гидроксивалератом (ПГБВ) в поликапролактоне (ПКЛ).

Сополимер ПГБВ относится к группе полиоксиполлактонатов, получаемых микробиологическим путем при бактериальной ферментации сахаров или липидов. В силу особенностей биосинтеза материалов этой группы существует возможность получения широкого спектра значений скорости деградации, достигающих 6 месяцев, и механических параметров, что позволяет применять полиоксиполлактонаты в различных областях медицинской науки и практики [5]. Высокая биосовместимость ПГБВ обусловлена тем, что мономер (3-гидроксимасляная кислота), образующий данный полимер, – естественный метаболит клеток и тканей высших животных и человека [3]. Однако основным недостатком ПГБВ является жесткость и хрупкость, что обуславливает необходимость его использования в сочетании с другими полимерами.

В роли пластифицирующего полимера может выступить поликапролактон. В ряде работ доказана способность ПКЛ образовывать прочные и эластичные нити [7]. Этот полимер обладает малой скоростью гидролиза эфирной связи (до 3 лет) и способен обеспечить сохранность биодеградируемого каркаса до того момента, пока на его месте не сформируется собственный новый сосуд. Продукты гидролиза поликапролактона утилизируются макрофагами и глиальными клетками с возможным возникновением воспалительной реакции, однако в случае его совместного использования с более биосовместимыми полимерами эти недостатки можно нивелировать. В настоящее время существует ряд экспериментальных работ, доказывающих пригодность поликапролактона в качестве основы для создания сосудистых графтов [11].

На этапе экспериментальных разработок тканеинженерных конструкций широко используется применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выступающих в качестве удобной модели для изучения биосовместимости *in vitro*, а также для оценки взаимодействия функционально активной клеточной линии с носителями из биодеградируемых полимеров. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (ММСК КМ) способны секретировать как компоненты внеклеточного матрикса (фибронектин, коллаген, протеогликаны, ламинин) [8; 9; 10], так и комплекс цитокинов с противовоспалительным и антиапопто-

тическим действием и хемокинов, участвующих в поддержании гемопоэза (ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 7, ИЛ 8, ИЛ 11, факторы роста стволовых клеток и гепатоцитов, макрофагальный, гранулоцитарно-макрофагальный) [6; 8; 12]. Известен хоминг-эффект ММСК КМ, реализующийся через выработку цитокина SDF-1 [10]. Поэтому в случае заселения поверхности биодеградируемого полимерного носителя функционально активными клетками необходимо иметь четкую уверенность, что культивирование подобных клеточных линий не сократит сроки биодеградации полимерного матрикса.

Цель исследования – изучить биосовместимость и сроки биодеградации матриксов на основе полигидроксибутирата с гидроксивалератом и поликапролактона, потенциально пригодных для создания каркаса сосудистого графта. Оценить влияние ММСК КМ, культивированных на поверхности матриксов, на изменение скорости биодеградации последних.

Материал и методы исследования

Двухмерные матриксы в виде пленок получали методом полива растворов полимеров в хлороформе на обезжиренную поверхность стекла. Использовали пленочные матриксы (ПМ) следующего состава: ПМ № 1 – композиция 5% ПГБВ ММ 2307 кДа (производитель – институт биохимии и физиологии им. Г.К. Скрыбина СО РАН (г. Пушкино, Московская область) и 10% ПКЛ ММ 80000 кДа (Sigma, США); ПМ № 2 – композиция 7,5% ПГБВ и 10% ПКЛ. Культуру ММСК КМ получали путем выделения костного мозга бедренных костей крыс линии Wistar. Культивирование клеток проводили при 37°C и 5% CO₂ в среде DMEM, содержащей 1% HEPES буфера, 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1% L-глутамин, 100 ед/мл пенициллина, 0,1 мкг/мл стрептомицина, 0,1 мкг/мл амфотерицина В. Фенотип каждого пассажа определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD90, CD45, CD106 и CD11b, меченных флуорохромами. ММСК КМ 4 пассажа высевали на матриксы, расположенные в 6-луночных культуральных планшетах, в концентрации $4,1 \cdot 10^5$ на лунку и культивировали в течение 7 дней. За сутки до окончания культивирования в две контрольные лунки с ПМ № 1 и № 2 добавляли флуорохром PKH26 с последующим подсчетом меченных ММСК КМ, видимых в десяти полях зрения микроскопа, усредненных и пересчитанных на единицу площади в 1 мм². Детекцию жизнеспособности, апоптоза и некроза ММСК КМ до и после культивирования на матриксах различного состава, осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с окрашиванием ММСК КМ красителем Annexin V, меченным PE, в комбинации с 7-AAD (BD Biosciences, США).

Эксперименты по имплантации проводили на 6-месячных крысах-самцах линии Wistar массой 300–350 грамм. Все манипуляции с животными проводили с учетом требований и принципов гуманного обращения с экспериментальными животными согласно приказу № 742 13.11.84 «Об утвер-

дении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Матрицы с клетками (опыт) и без них (контроль) имплантировали подкожно 90 крысам-самцам линии Wistar после предварительной наркотизации путем внутривенной инъекции тиопентала натрия из расчета 50 мг/кг. Выведение животных из эксперимента с оценкой гистологической картины осуществляли через 1, 2, 3, 4 недели в течение первого месяца после имплантации, а затем ежемесячно вплоть до 12 месяцев. Оценку гистологической картины проводили на световом микроскопе AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) с предварительным окрашиванием образцов гематоксилин-эозином по общепринятой методике.

Экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF), косвенно отражающего наличие жизнеспособного пула ММСК КМ в тканях после имплантации матриц с данным типом клеток, оценивали с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания замороженных срезов (толщина 14 мкм). Срезы предварительно фиксировали ацетоном. Окрашивание осуществляли поликлональными антителами кролика к VEGF крысы. В качестве вторичных антител использовали ослиные антитела против иммуноглобулинов кролика, конъюгированные с FITC (Millipore, США). Полученные препараты анализировали при помощи флуоресцентного микроскопа «Axio Imager.A1» (Carl Zeiss, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

Перед культивированием на матрицах количество жизнеспособных ММСК КМ 4 пассажа составило 99,6%. При этом 89,3% клеток были CD 90⁺, 45⁻, 106⁻, 11b⁻, что соответствовало общепринятому фенотипу ММСК. Количество клеток на ПМ № 1 и ПМ № 2 через 7 дней культивирования

достоверно не различалось и соответствовало $361,3 \pm 7,7$ и $404,8 \pm 5,5$ кл/мм².

При сравнении развития клеточно-го апоптоза и некроза среди ММСК КМ, культивированных в течение 7 дней на ПМ № 1 и ПМ № 2, оказалось, что введение большей доли ПГБВ в сополимерную композицию увеличивало относительное число жизнеспособных клеток (таблица). В сравнении с результатами тестирования матрикса из чистого 10% ПКЛ [1] видно, что относительное количество жизнеспособных ММСК КМ при введении в состав ПКЛ полигидроскибутирата с гидроксипалератом возросло в 1,7 раза, а относительное число ММСК КМ в состоянии раннего апоптоза сократилось более чем в 2 раза ($p < 0,05$). Следовательно, введение ПГБВ в состав ПКЛ значительно повысило биосовместимость сополимерных матриц.

При изучении гистологической картины выявлено, что воспалительная реакция в тканях вокруг имплантированных сополимерных матриц № 1 и № 2 без клеток однотипна, проявлялась в виде умеренной и очаговой лимфо-гистиоцитарной инфильтрации и сохранялась в течение 1 месяца. Однако частота встречаемости воспалительной реакции в тканях вокруг ПМ № 1 в 2 раза превосходила таковую в случае с ПМ № 2 (66,7% против 33,3%; $p < 0,05$). Следовательно, биосовместимость матриц in vivo выше у образцов, содержащих в своем составе 7,5% ПГБВ.

Относительное число ММСК жизнеспособных, в апоптозе и некрозе после 7 дней культивирования на пленочных матрицах

Пленочный матрикс	Процентное соотношение ММСК КМ, снятых с поверхностей матриц различного состава			
	живые, %	ранний апоптоз, %	поздний апоптоз, %	некроз, %
ПМ № 1	72,5	25,3	1,9	0,3
ПМ № 2	73,2	24,8	1,6	0,4
ПКЛ [1]	43,7	54,4	1,3	0,5

При изучении частоты воспалительной реакции со стороны окружающих тканей вокруг ПМ № 1 и № 2 с ММСК КМ выявлено, что воспалительные изменения в тканях нивелировались в 2 раза быстрее, чем вокруг образцов без клеток (14 дней против 1 месяца, $p < 0,05$), что косвенно подтвердило противовоспалительное влияние ММСК КМ. При этом начало резорбции клеточных матриц № 1 и № 2 началось на 1 месяц позже, чем бесклеточных.

Так, биодеградация ПМ № 2 (с 7,5% включением ПГБВ) (рис. 1) без клеток на-

чалась через 1 месяц после подкожной имплантации, о чем свидетельствовало появление многокамерных фиброзных капсул с расположенным внутри полимером и образованием внутри капсул фиброзно-коллагеновых перемычек, подтверждавших образование микроэрозий на поверхности имплантированных матриц.

При этом признаки резорбции подобного матрикса с ММСК КМ обнаружены на 1 месяц позже, т.е. через 2 месяца подкожной имплантации. Следует отметить, что распад полимерных матриц на ос-

нове 7,5% ПГБВ и 10% ПКЛ в течение 7 месяцев эксперимента выявлялся только микроскопически, тогда как визуально на-

рушение целостности матриц без клеток было отмечено спустя 8 месяцев эксперимента.

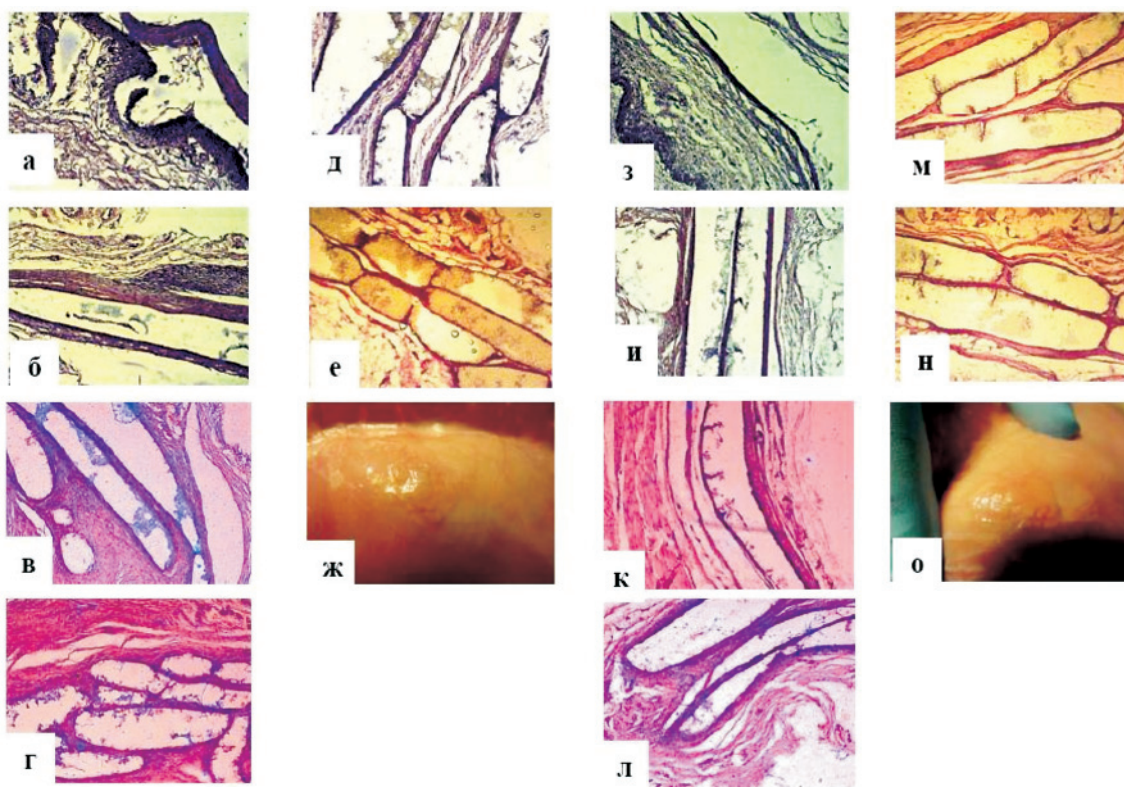


Рис. 1. Динамика биодegradации бесклеточных и клеточных матриц на основе 7,5% ПГБВ и 10% ПКЛ (ув. x 100; окраска гематоксилин-эозином):

а – инфильтрация тканей и формирование капсулы вокруг бесклеточного ПМ № 2 через 2 недели подкожной имплантации; б – инкапсулирование бесклеточного ПМ № 2 через 1 месяц имплантации; в – формирование многокамерной фиброзной капсулы вокруг бесклеточного ПМ № 2 через 2 месяца имплантации; г – многокамерная фиброзная капсула вокруг бесклеточного ПМ № 2 через 4 месяца имплантации; д – многокамерная фиброзная капсула вокруг бесклеточного ПМ № 2 через 6 месяцев имплантации; е – инкапсулирование фрагментов бесклеточного ПМ № 2 в многокамерной фиброзной капсуле через 8 месяцев имплантации; ж – фрагментирование поверхности бесклеточного ПМ № 2 через 8 месяцев имплантации на макропрепаратах; з – инфильтрация тканей и формирование капсулы вокруг ПМ № 2 с ММСК КМ через 2 недели подкожной имплантации; и – инкапсулирование ПМ № 2 с ММСК КМ через 1 месяц имплантации; к – начало формирования многокамерной капсулы вокруг ПМ № 2 с ММСК КМ через 2 месяца имплантации; л – формирование многокамерной фиброзной капсулы вокруг ПМ № 2 с ММСК КМ через 4 месяца имплантации; м – многокамерная фиброзная капсула вокруг ПМ № 2 с ММСК КМ через 6 месяцев имплантации; н – многокамерная фиброзная капсула вокруг ПМ № 2 с ММСК КМ через 8 месяцев имплантации; о – фрагментирование поверхности ПМ № 2 с ММСК КМ через 8 месяцев имплантации на макропрепаратах

Введение меньшей доли ПГБВ в ПМ № 1 (рис. 2) значительно продлило скорость резорбции данных образцов.

Микроскопические признаки медленной биодegradации бесклеточных матриц с 5% включением ПГБВ начали появляться лишь через 3 месяца после подкожной имплантации, на что указывало появление многокамерной тонкостенной полости, в которой располагался матрикс, и отсутствие внутри полости фиброзно-коллагеновых перемычек, свидетельство-

вавших об отсутствии эрозий на поверхности сополимерных образцов. Наличие ММСК КМ на ПМ № 1 также отсрочило начало резорбции на 1 месяц, которая визуализировалась микроскопически через 4 месяца имплантации. В последующие сроки и вплоть до 12 месяцев эксперимента медленная биодegradация клеточных и бесклеточных образцов ПМ № 1 не привела к макроскопическим изменениям целостности поверхности матриц и выявлена лишь микроскопически.

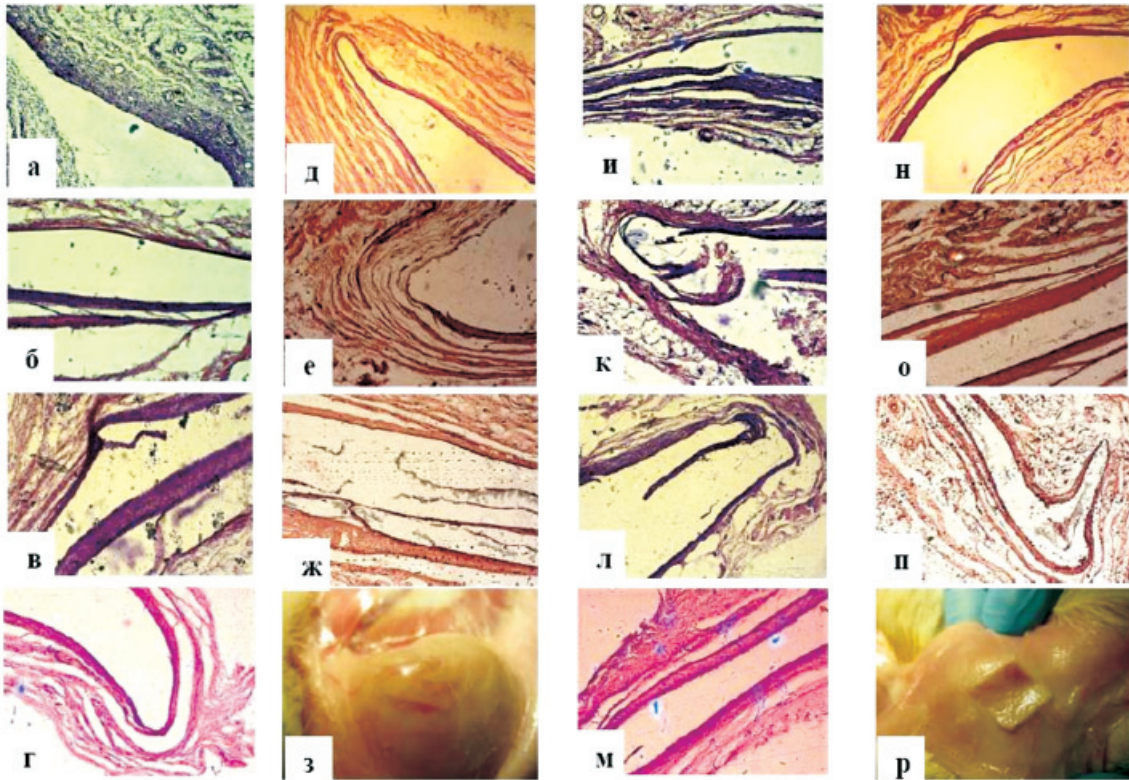


Рис. 2. Динамика биodeградации бесклеточных и клеточных матриц на основе 5% ПГБВ и 10% ПКЛ (ув. x 100; окраска гематоксилин-эозином):

а – инфильтрация тканей и формирование капсулы вокруг бесклеточного ПМ № 1 через 2 недели подкожной имплантации; б – инкапсулирование бесклеточного ПМ № 1 через 1 месяц имплантации; в – формирование однокамерной фиброзной капсулы вокруг бесклеточного ПМ № 1 через 2 месяца имплантации; г – начало формирования многокамерности фиброзной капсулы вокруг бесклеточного ПМ № 1 через 4 месяца имплантации; д – отсутствие динамики в формировании многокамерной фиброзной капсулы вокруг бесклеточного ПМ № 1 через 6 месяцев имплантации; е – продолжение медленного формирования многокамерной фиброзной капсулы вокруг бесклеточного ПМ № 1 через 8 месяцев имплантации; ж – бесклеточный ПМ № 1 через 12 месяцев имплантации – картина, аналогичная периоду в 8 месяцев; з – целостность поверхности бесклеточного ПМ № 1 на макропрепаратах через 12 месяцев имплантации; и – инфильтрация тканей и формирование капсулы вокруг ПМ № 1 с ММСК КМ через 2 недели подкожной имплантации; к – инкапсулирование ПМ № 1 с ММСК КМ через 1 месяц имплантации; л – образование однокамерной фиброзной капсулы вокруг ПМ № 1 с ММСК КМ через 2 месяца имплантации; м – однокамерная фиброзная капсула вокруг ПМ № 1 с ММСК КМ через 6 месяцев имплантации; н – начало формирования многокамерной фиброзной капсулы вокруг ПМ № 1 с ММСК КМ через 8 месяцев имплантации; о – продолжение медленного формирования многокамерной фиброзной капсулы вокруг ПМ № 1 с ММСК КМ через 8 месяцев имплантации; п – 12 месяцев подкожной имплантации ПМ № 1 с ММСК КМ – отсутствие явной динамики в сравнении с 8 месяцами; р – целостность поверхности ПМ № 1 с ММСК КМ на макропрепаратах через 12 месяцев имплантации

Известно, что только жизнеспособный клеточный пул способен оказывать на окружающие ткани полноценный паракринный эффект. Косвенным отображением жизнеспособности и длительности пребывания ММСК КМ на матриксах может явиться определение в тканях, окружающих матриксы с клетками, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), выделяемого ММСК КМ. Наряду с этим общеизвестным является факт, что макрофаги и фибробласты, в том числе участвующие в инкапсу-

лировании и резорбции полимеров, также обладают способностью синтезировать VEGF [2]. Однако в нашем эксперименте пик образования многокамерных капсул и распад матриц за счет массивной миграции клеток моноцитарно-макрофагальной системы в зону имплантации выявлены спустя 4 месяца. При этом пик экспрессии VEGF в окружающих матриксы тканях пришелся на первые 3–4 месяца эксперимента. Поэтому полученная динамика VEGF и нивелирование разницы в сроках биорезорб-

ции клеточных и бесклеточных матриц к концу эксперимента позволили нам считать оправданной использование VEGF для оценки жизнеспособности ММСК КМ на матрицах после имплантации. Нами отмечено, что максимальная экспрессия данного ростового фактора наблюдалась в течение

первого месяца подкожной имплантации матриц с клетками с заметным снижением в последующие периоды (рис. 3). К концу 4 месяца достоверной разницы в окрашивании флуоресцентным красителем на VEGF тканей вокруг клеточных и бесклеточных матриц не зафиксировано.

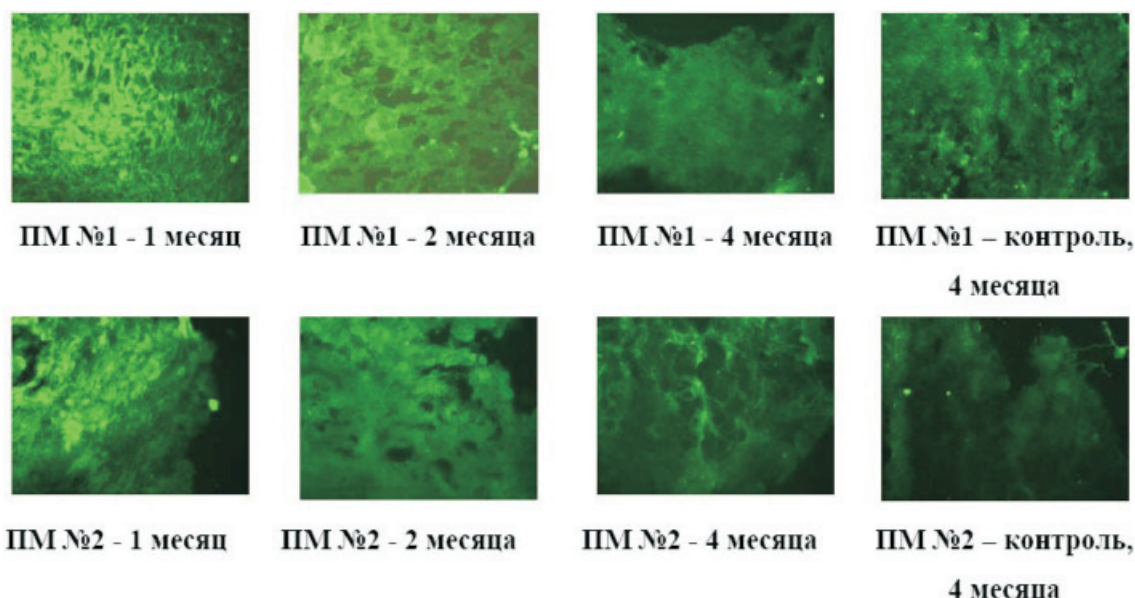


Рис. 3. Внутритканевая экспрессия VEGF вокруг пленочных матриц с ММСК КМ в сравнении с контролем (матрицы без клеток) в различные временные интервалы подкожной имплантации (ув. $\times 200$)

Таким образом, в хроническом 12-месячном эксперименте наряду с оценкой динамики формирования фиброзно-коллагеновых капсул вокруг имплантированных подкожно пленочных матриц нами выявлен краткосрочный воспалительный ответ в течение первого месяца, что является обязательным первичным ответом организма на любой раздражитель, включая чужеродный материал [4]. При этом через 1 месяц лимфогистиоцитарная инфильтрация сводилась к минимуму, а стенка формируемых капсул состояла в основном из фибробластоподобных клеток и коллагеновых волокон. В дальнейшие сроки мы наблюдали продолжение формирования капсул вокруг ПМ № 2 и № 1 с тенденцией образования многокамерных капсул через 1–3 месяца вокруг бесклеточных матриц и 2–4 месяца при имплантации клеточных матриц. Макрофаги с определяемым внутри фагцитированным полимером располагались, как правило, у внутренней стенки капсулы рядом с сополимерной пленкой и не участвовали в инфильтрации стенок капсулы и прилежащих тканей. Таким образом, распад матриц не приводил к поддержа-

нию хронического воспаления в окружающих тканях и, следовательно, не оказывал отрицательного эффекта на функции последних. Нами отмечено, что увеличение на 2,5% доли ПГБВ в составе матриц на основе ПГБВ и ПКЛ способствовало укорочению сроков биодеградации сополимерных образцов на 4 месяца, что является нежелательным в случае создания сосудистого импланта на основе данной композиции полимеров. ММСК КМ сохраняли жизнеспособность на матрицах в течение первых 4 месяцев, повысив биологическую инертность сополимерных композиций на ранних сроках имплантации.

Выводы

1. Наиболее подходящей для создания каркаса гибридного сосудистого графта является композиция 5% ПГБВ + 10% ПКЛ, обладающая высокой биосовместимостью *in vitro* и *in vivo* и продолжительным сроком биодеградации, превышающим 12 месяцев.

2. Заселение поверхности сополимерных матриц мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками костного мозга, обладающими противвос-

палительным и антиапоптотическим потенциалом, повышает биосовместимость сополимерных конструкций и не сокращает срок биорезорбции последних.

Список литературы

1. Влияние различных вариантов модификации поверхности биodeградируемых пленочных матриц на адгезию и жизнеспособность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток / Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева, В.В. Борисов и др. // Бюл. сибирск. мед. – 2012. – № 4. – С. 5–13.

2. Капланская И.Б., Гласко Е.Н., Франк Г.А. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии // Рос. онкол. журн. – 2005. – № 4. – С. 53–57.

3. Марковцева М.Г., Немец Е.А., Севастьянов В.И. Пористые трехмерные носители для культивирования и трансплантации клеток на основе сополимера гидроксипутирата с гидроксисвалератом // Вестник транспл. и искусств. орг. – 2006. – Т.8. – № 4. – С. 77–79.

4. Шехтер А.Б., Розанова И.Б. Тканевая реакция на имплант // в кн.: Биосовместимость / под редакцией В.И. Севастьянова. – М., 1999. – С. 174–211.

5. Шишацкая Е.И. Клеточные матрицы из резорбируемых полигидроксиканоатов // Клеточн. транспл. и ткан. инженерия. – 2007. – Т. II. – № 2. – С. 68–72.

6. Boiret N., Rapatel S., Veirat-Masson R. et al. Characterization of nonexpanded mesenchymal progenitor cells from normal adult human bone marrow // Exp. Hematol. – 2005. – Vol. 33. – P. 219–225.

7. Bolgen N., Menciloglu Y.Z., Acatay K. et al. In vitro and in vivo degradation of non-woven materials made of poly(ϵ -caprolactone) nanofibers prepared by electrospinning under different conditions // J. Biomater. Scin. Polym. Ed. – 2005. – № 16. – P. 1537–1555.

8. Dazzi F., Ramasamy R., Glennie S. et al. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis // Blood Rev. – 2006. – Vol. 20. – P. 161–171.

9. Devine S. M., Hoffman R. Role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation // Curr. Opin. Hematol. – 2000. – Vol. 7. – P. 358–363.

10. Hoffman A., Czichos S., Kaps S. et al. The T-box transcription factor Brachury mediates cartilage development in mesenchymal stem cell line C3H10T1/2 // J. Cell. Sci. – 2002. – Vol. 115. – P. 769–781.

11. Nottelet B., Pektok E., Mandracchia D. et al. Factorial design optimization and in vivo feasibility of poly(ϵ -caprolactone)-micro- and nanofiber-based small diameter vascular grafts // J. of Biomed. Mater. Research. – 2008. – Part A. – P. 865–875.

12. Siegel G., Shaffer R., Dazzi F. The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells // Transpl. – 2009. – Vol. 87. – № 9. – P. 45–49.

References

1. Vlijanie razlichnyh variantov modifikacii poverhnosti biodegradiruemyh plenochnyh matriksov na adgeziju i zhizne-

sposobnost' mul'tipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok / L.V. Antonova, V.G. Matveeva, V.V. Borisov i dr. // Bjul. sibirsk. med. 2012. no. 4. pp. 5–13.

2. Kaplanskaja I.B., Glasko E.N., Frank G.A. Angiogenez, mezhkletochnye kontakty i stromal'no-parenhimatoznye vzaimootnoshenichja v norme i patologii // Ros. onkol. zhurn. 2005. no. 4. pp. 53–57.

3. Markovceva M.G., Nemeц E.A., Sevast'janov V.I. Poristye trehmernye nositeli dlja kul'tivirovanija i transplantacii kletok na osnove sopolimera gidroksiputirata s gidroksivaleratom // Vestnik transpl. i iskusstv. org. 2006. T.8. no. 4. pp. 77–79.

4. Shehter A.B., Rozanova I.B. Tkanevaja reakcija na implant // v kn.: Biosovmestimost' / pod redakciej V.I. Sevast'janova. M. 1999. pp. 174–211.

5. Shishackaja E.I. Kletochnye matriksy iz rezorbiruemyh poligidroksialkanoatov // Kletochn. transpl. i tkan. inzhenerija. 2007. T.II. no. 2. pp. 68–72.

6. Boiret N., Rapatel S., Veirat-Masson R. et al. Characterization of nonexpanded mesenchymal progenitor cells from normal adult human bone marrow // Exp. Hematol. 2005. Vol. 33. pp. 219–225.

7. Bolgen N., Menciloglu Y.Z., Acatay K. et al. In vitro and in vivo degradation of non-woven materials made of poly(ϵ -caprolactone) nanofibers prepared by electrospinning under different conditions // J. Biomater. Scin. Polym. Ed. 2005. no. 16. pp. 1537–1555.

8. Dazzi F., Ramasamy R., Glennie S. et al. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis // Vlood Rev. 2006. Vol. 20. pp. 161–171.

9. Devine S.M., Hoffman R. Role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation // Curr. Opin. Hematol. 2000. Vol. 7. pp. 358–363.

10. Hoffman A., Czichos S., Kaps S. et al. The T-box transcription factor Brachury mediates cartilage development in mesenchymal stem cell line C3H10T1/2 // J. Cell. Sci. 2002. Vol. 115. pp. 769–781.

11. Nottelet B., Pektok E., Mandracchia D. et al. Factorial design optimization and in vivo feasibility of poly(ϵ -caprolactone)-micro- and nanofiber-based small diameter vascular grafts // J. of Biomed. Mater. Research. 2008. Part A. pp. 865–875.

12. Siegel G., Shaffer R., Dazzi F. The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells // Transpl. 2009. Vol. 87. no. 9. pp. 45–49.

Рецензенты:

Лисаченко Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», г. Кемерово;

Будаев А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 08.05.2013.