

УДК 616.617-089

ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАКРОПОРИСТЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИ-3-ГИДРОКСИБУТИРАТА В РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОГО ДЕФЕКТА ТРУБЧАТОЙ КОСТИ КРОЛИКА

^{2,3}Шумилова А.А., ³Шишацкая Е.И., ¹Маркелова Н.М., ¹Винник Ю.С.,¹Зуев А.П., ¹Кириченко А.К., ¹Соловьева Н.С.¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: markelova_nadya@mail.ru;²Сибирский федеральный университет, Красноярск;³Институт биофизики СО РАН, Красноярск

Регенерация дефектов длинных трубчатых костей различного генеза является одной из актуальных проблем в хирургии и травматологии, что связано с ростом травматизма, который сопровождается возникновением анатомо-функциональных нарушений конечности, сокращением локального костного сегмента, что приводит к инвалидизации и утрате функции конечности. В данной экспериментальной работе исследованы остеопластические свойства пористого полимерного имплантата на основе полиэфиров 3-гидроксимасляной кислоты, в сравнении с коммерческим препаратом «Коллапол» для регенерации костного дефекта трубчатой кости кролика. Доказано, что на 90 сутки наблюдения в зоне имплантации ПЗГБ происходит активное формирование новообразованной кости, имеющей зрелый характер. Это подтверждает развитие пластинчатое строение и формирование остеонов, по сравнению со слабыми репаративными признаками остеогенеза при имплантации коммерческого материала. Отмечено, что использование полимерного имплантата ПЗГБ с пористой структурой способствует большей активности остеоинтегративных процессов за счет вставания новообразующей костной ткани в поры матрикса и его постепенному биоразрушению *in vivo*.

Ключевые слова: костный дефект, остеопластические свойства, пористый имплантат, биосовместимость, биоразрушаемость, остеогенез, полигидроксиканоаты

OSTEOPLASTIC PROPERTIES MACROPOROUS IMPLANTS BASED ON POLY-3-HYDROXYBUTYRATE IN THE REGENERATION OF BONE DEFECTS OF TUBULAR BONES RABBIT

^{2,3}Shumilova A.A., ³Shishatskaya E.I., ¹Markelova N.M., ¹Vinnik Y.S.,¹Zuev A.P., ¹Kirichenko A.K., ¹Soloveva N.S.¹GBOU VPO «Krasnoyarsk State Medical University prof. V.F. Vojno-Yasenetsky» Russian Ministry of Health, Krasnoyarsk, e-mail: markelova_nadya@mail.ru;²Siberian Federal University, Krasnoyarsk;³Institute of Biophysics SB RAS, Krasnoyarsk

Regeneration defects of long bones of various origins is one of the urgent problems in surgery and traumatology, which is associated increase in injuries, which is accompanied by the presence of anatomical and functional disorders of the limbs, reduced local bone segment can lead to disability and loss of function of the limb. We studied the properties osteoplastic porous polymer based implant 3-hydroxybutyric acid polyesters in comparison with the commercial preparation «Kollapol» to regenerate the bone defect rabbit cortical bone. It proved that after 90 days of the experiment in the implantation P3GB mentioned active formation of newly formed bone, has matured, as evidenced developed lamellar structure and formation osteons, compared with the weak features reparative osteogenesis when implanted commercial material. It is noted that the use of a polymeric implant with a porous structure P3GB promotes osseointegration process to be more active due to ingrowth of newly forming bone into the pores of the matrix and its gradual biodegradation *in vivo*.

Keywords: bone defect, osteoplastic properties, of porous implant, biocompatibility, biodegradability, osteogenesis, polyhydroxyalkanoates

Восстановление костной ткани человека после перенесенной тяжелой травмы и устранение массивных дефектов костей остается актуальной проблемой современной медицины [1, 10].

В нормальных условиях репарация костной ткани происходит за счет остеобластов надкостницы, которые проникают в зону перелома и восстанавливают целостность кости [4, 6]. Несмотря на достаточно активную способность к репарации, кост-

ная и хрящевая ткань иногда не в состоянии полностью устранить дефицит тканей, возникший в результате действия повреждающего фактора, что является серьезной проблемой в реконструктивной хирургии и ортопедии. Попытки восстановить утраченную часть кости или хряща предпринимались с давних пор и сводились, прежде всего, к аллотрансплантации или использованию синтетических материалов [11, 17]. Однако у этих широко применяемых,

и ставших уже рутинными технологий есть множество недостатков: от наличия иммунологического барьера и дефицита пластического материала до остаточного ограничения качества жизни даже после установки синтетических протезов).

Основную часть биоматериалов для восстановления костных дефектов до недавнего времени получали из хрящевой и/или костной тканей человека и животных, а также компонентов кожи, сухожилий, мозговой оболочки [3, 8, 12]. Однако такие материалы должны готовиться непосредственно перед трансплантацией, либо клиника должна иметь банк для хранения такого материала, что доступно крупным специализированным медицинским центрам; возможности получения значительных количеств аутоматериала весьма ограничены. Все это существенно ограничивает широкое применение аутотрансплантатов.

Значительную роль в ортопедии и травматологии играют металлы [2, 5, 16]. Однако применение при лечении переломов трубчатых костей металлических аппаратов внешней фиксации (АВФ), крепежных элементов в виде винтов, спиц и стержней требует повторного хирургического вмешательства для удаления конструкции и часто сопровождается возникновением эндопротез-ассоциированных осложнений (металлозы, аутоиммунные реакции, асептическое воспаление), а также выделением из металлической конструкции токсических компонентов (никель, хром и др.) [7, 13]. Несмотря на широкое распространение биокерамики, в основном гидроксиапатита, в хирургической стоматологии, ортопедии и травматологии, недостатками такого материала являются его низкая резорбция, что порой приводит к «замуровыванию» имплантированного материала на стадиях *in vivo* или очень длительному процессу восстановления костной ткани – более 1–2 года, а также низкие остеоиндуктивные свойства материала [9, 15].

В настоящее время наиболее перспективными являются биоразрушаемые полиэфиры монокарбоновых кислот, таких как полилактиды, полигликолиды, полигидроксиалканоаты и т.д. Эти полиэфиры, при свойственном им высоком уровне биосовместимости, распадаются в организме и в окружающей среде на безвредные фрагменты, метаболизирующиеся в конечном случае до воды и углекислого газа, а в некоторых случаях сами являются естественными метаболитами организма [14].

Полигидроксиалканоаты (ПГА) представляют огромный интерес для восстановительной хирургии кости в силу их

медленной биорезорбции и высокой биосовместимости. Перспективность ПГА для реконструктивного остеогенеза связана также с наличием у ПГА пьезоэлектрического эффекта.

Цель настоящей работы: исследование остеопластических свойств пористого имплантата на основе поли-3-гидроксипропаноата в экспериментальной модели дефекта трубчатой кости кролика.

Материалы и методы исследования

Конструирование ПГБ имплантатов

Для исследований был использован высокоочищенный, измельченный до порошкообразного состояния гомополимер 3-гидроксимасляной кислоты (ПЗГБ). Пористые полимерные объемные матриксы получали с использованием техники выщелачивания. Кусочки сахарозы, предварительно спрессованные до размера (1×1×1 см) на лабораторном автоматизированном прессе Carver Auto Pellet 3887, пропитывали раствором полимера в хлороформе, затем сушили при температуре 30°C. После испарения растворителя матриксы промывали в дистиллированной воде для растворения и удаления сахарозы. Полученный пористый каркас из полимера обрезали до нужных размеров (0,5×0,5×0,5 см³) и использовали в эксперименте.

Свойства имплантатов

Микроструктуру поверхности полимерных композитов и матриксов исследовали с применением сканирующей электронной микроскопии (микроскоп ТМ-3000, Hitachi, Япония). Суммарную пористость и влагопоглощение матриксов определяли методом предельной адсорбции воды. Физико-механические характеристики образцов регистрировали на универсальной электромеханической испытательной машине Instron 5565,5 KN (Великобритания).

Исследование пористых матриксов *in vitro*

Изоляция культуры ММСК

ММСК выделены из бедренных и большеберцовых костей умерщвленных передозировкой эфирной ингаляцией лабораторных крыс. Костный мозг выделяли в асептических условиях после удаления шейки кости; в открытый костномозговой канал с помощью шприца вводили 1 мл среды α -MEM с добавлением 20% телячьей сыворотки и 50 ед. гепарина, костный мозг вымывали и тщательно суспендировали, затем дважды центрифугировали и промывали питательной средой, суспензию клеток переносили в чашку Петри диаметром 90 мм и помещали в CO₂-инкубатор.

Посев ММСК на матриксы

ПЗГБ пористые матриксы были простерилизованы H₂O₂-плазмой (медицинский стерилизатор Sterrad N.X., Jh.&Jh., США) и помещены в 24-луночные культуральные планшеты. После 3 пассажей проводили рассев клеток на стерильные матриксы из расчета 100 000 клеток/мл. Культивирование клеток на матриксах проводили в течение 21 дня в среде DMEM с добавлением 10% ЭТС, раствора антибиотиков, 0,15 мМ аскорбиновой кислоты, 10 нМ дексаметазона и 10 мМ β -глицерофосфата (реактивы Sigma-Aldrich) в 5%-й атмосфере CO₂ при 37°C с заменой среды на каждый третий день.

Активность щелочной фосфатазы

Для подтверждения дифференцировки клеток в остеобластоподобные использовали один из био-

химических маркеров формирования костной ткани – активность фермента костной щелочной фосфатазы, выделяемой остеобластами и предположительно участвующей в минерализации остеоидов. Щелочную фосфатазу оценивали с помощью Alkaline Phosphatase Detection Kit (Sigma) согласно приложенному протоколу.

Исследование пористых матриц *in vivo*

Остеопластические свойства ПЗГБ исследованы на модели костного дефекта бедренной кости диафизарной зоны у кроликов-самцов породы шиншилла 4–5-месячного возраста. В эксперименте использовано 12 животных, по 4 в каждой группе ($n = 3$). Костный дефект в первой экспериментальной группе закрывали пористым матриксом на основе ПЗГБ, во второй группе – композитным материалом гидроксипатит/коллаген (препарат «Коллапол», ЗАО Полистом, Москва). В группе сравнения восстановление дефекта осуществляли аутокостью (рис. 1).



Рис. 1. Технология эксперимента пластики костного дефекта: А – группа сравнения; 2 – группа с применением «Коллапола»; В – пористый матрикс на основе ПЗГБ

Под ксилазиновым наркозом после обработки операционного поля 70% спиртовым раствором хлорексидина по переднемедиальной поверхности бедра животным производили разрез кожи длиной 5 см. Мышцы тупым способом разводили и фиксировали. С помощью остеотома на передней поверхности бедра кролика моделировали костный дефект размером 3×4 мм. Далее в костную полость имплантировали матриксы на основе ПЗГБ и «Коллапол» (экспериментальные группы), при этом пластика выполнена таким образом, чтобы вся полость дефекта кости была заполнена. Поверх дефекта выполняли периостальную пластику надкостницы ультратонкой пленкой из ПГА. Рана послойно ушивалась наглухо. Накладывалась асептическая повязка. Для профилактики переломов дополнительно проводили иммобилизацию конечности гипсовой лонгетой. Перевязку проводили один раз в сутки в течение семи дней. На протяжении первых трех суток с целью обезболивания вводили в/м Sol. Ketonal 0,1. В послеоперационном периоде осуществляли динамическое наблюдение за состоянием животных (аппетит, двигательная активность, состояние оперированных конечностей). Рентгенологическое исследование оперированных конечностей опытных животных выполняли на аппарате РУМ-20 в режиме 44 mA 0,1 kV с экспозицией в 1 с. Проводили сравнительный анализ рентгенографических данных на 60-е, 90-е, 120-е сутки после пластики костной полости. Оценивались размеры костного дефекта, его форма, однородность структуры регенерата, состояние надкостницы, кортикальной пластины и костномозгового канала, а также переломы в месте формирования дефекта.

Для морфологического исследования образцы костной ткани подвергались декальцинации в растворе «Трилона-Б» с последующей парафиновой проводкой. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При микроскопическом исследовании оценивали состояние окружающих кость мягких тканей, надкостницы, кортикального слоя, костномозгового канала.

Результаты исследования и их обсуждение

Сконструированы и исследованы 3D пористые матриксы на основе ПЗГБ диаметром 4 мм, высотой 5 мм, весом 0,0552 г. Анализ микроструктуры носителей, выполненный с применением морфологического анализа (программа обработки данных

Scanmaster), показал, что кроме основных крупных пор в носителе сформирована система более мелких пор по границе контактов между полимерными ячейками; приведены соответствующие дифференциальные и интегральные кривые распределения пор по размерам. Суммарная площадь всех выделенных пор составляет около 87,3%. При этом крупные поры размером 104–120 мкм составляют в носителе до 90%; остальные 10% приходятся на мелкие поры (5,7–10 мкм). Результаты компьютерного анализа согласуются с экспериментальными данными по определению суммарного объема пор по влагоемкости (88%). Влагопоглощение полимерного носителя составило $38,5 \pm 0,20\%$.

По результатам МТТ-теста (рис. 2), проведенного на 3, 7 и 10 сутки, количество клеток на 3D матриксах составило $0,63 \cdot 10^5$ клеток/мл, что достоверно выше, чем на культуральном пластике $0,3 \cdot 10^5$ клеток/мл. Результаты определения активности щелочной фосфатазы согласуются с результатами МТТ-теста. ЩФ на 10 сутки культивирования ММСК на среде с факторами дифференцировки составила у клеток на 3D матриксах $3,908$ ммоль/минуту $\cdot 10^5$ клеток по сравнению с контролем (рис. 3).

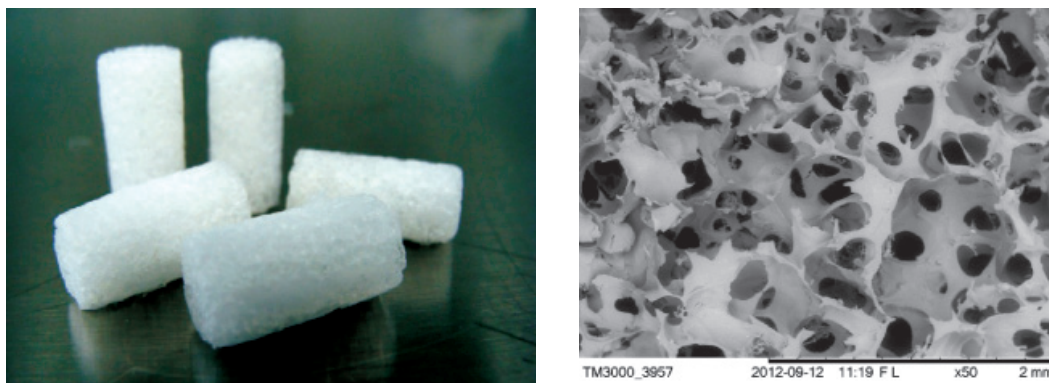


Рис. 2. 3D пористые матриксы на основе ПЗГБ (слева – фотография, маркер 1 см; справа – РЭМ-изображение)

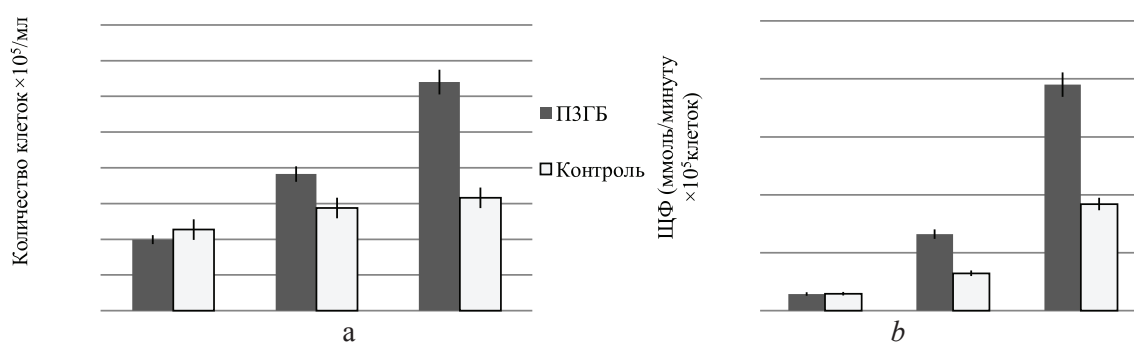


Рис. 3. Исследование способности матриксов адгезировать дифференцированные клетки ММСК в сравнении с контролем (культуральный пластик):
а – количество жизнеспособных остеобластов на 3D матриксах; б – активность щелочной фосфатазы остеобластов на 3D матриксах после 10 дней культивирования.

Результаты эксперимента *in vivo*

Результаты сравнительного анализа клинической картины у экспериментальных животных первой экспериментальной группы (после замещения дефекта ПЗГБ) и второй экспериментальной группы (замещение Коллаполом) и группы сравнения представлены в таблице.

В раннем послеоперационном периоде наблюдали вялое состояние животных, кролики мало двигались, не опирались на оперированную конечность. Восстановление аппетита и двигательной активности кроликов произошло к 3–5 суткам, на 7–9 сутки после операции у животных второй экспериментальной группы появлялся отек мягких тканей в области операции, в группе сравнения – локальная гиперемия кожи. В среднем на $15,5 \pm 1,2$ сутки отек и гиперемия купировались. Опора на конечность появлялась на $5,01 \pm 1,5$ сутки после операции. Операционные раны заживали *per prima*, случаев нагноения не отмечено, послеоперационные швы удалялись на 7 сутки. Летальных случаев не зафиксировано.

При анализе рентгенологических исследований оперированных конечностей кроликов выявлено следующее. При замещении

костного дефекта пористым 3D матриксом на основе ПЗГБ уже на 60-е сутки определялась полость округлой формы в средней трети бедренной кости размерами $1,5 \times 2$ мм, что значительно меньше, чем во второй экспериментальной группе. Полость дефекта имела четкие контуры, без ободка склероза. Надкостница не изменена, периостальная реакция отсутствовала. На 120-е сутки произошло полное восстановление костного дефекта бедренной кости (рис. 4).

Во второй экспериментальной группе на 60-е сутки на обзорной рентгенограмме нижних конечностей, после имплантации Коллапола, определялась полость округлой формы в средней трети бедренной кости размерами 2×3 мм. Полость с четкими контурами без ободка склероза. Однако, на 120-е сутки в данной группе произошло сокращение размеров костного дефекта бедренной кости в 2 раза в сравнении с R-картиной на 60-е сутки наблюдения, визуализировалось уменьшение полости до $1 \times 1,5$ мм. Контуры полости нечеткие за счет прорастания (заполнения) костной ткани в полость дефекта, периостальная реакция отсутствовала, тем не менее полное восстановления дефекта не произошло.

Течение послеоперационного периода у экспериментальных животных

Исследуемый признак	Сутки после операции (M ± SD)		
	Первая (ПЗГБ) экспериментальная	Вторая («Коллапол») экспериментальная	Группа сравнения (пластика аутокостью)
Восстановление опороспособности оперированной конечности	5 ± 0,9*	6 ± 0,9*	6 ± 1,2
Заживление операционной кожной раны	7,4 ± 0,9*	7,2 ± 0,9*	8,9 ± 1,7
Купирование отека и гиперемии мягких тканей	8,75 ± 0,96*	9,28 ± 0,9*	11,7 ± 1,8

Пр и м е ч а н и е . * – данные статистически достоверны при $p < 0,05$.



Рис. 4. Данные рентгенологических исследований динамики восстановления модельного дефекта костной ткани:
 А – группа сравнения; Б – вторая экспериментальная группа;
 В – первая экспериментальная группа (3D пористые имплантаты на основе ПЗГБ)

В группе сравнения на обзорной рентгенограмме на 60-е сутки определялся патологический перелом бедренной кости в средней трети (в области ранее сформированного дефекта костной ткани) со смещением костных отломков по ширине и под углом, диастазом последних 3–4 мм. Определялись признаки выраженной периостальной реакции костных отломков, локальные очаги деструкции костной ткани, остеолитис. На 120-е сутки происходила его частичная консолидация в сравнении с R-картиной на 60-е сутки наблюдения. Визуализировалось формирование ложного сустава в месте перелома, признаки хронического периостального воспаления, локальные очаги деструкции костной ткани.

При гистологическом исследовании через 30 дней в зоне дефекта при имплантации пористого матрикса ПЗГБ вокруг имплантата определяется неравномерной толщины зона из рыхлой волокнистой со-

единительной ткани, содержащая инфильтрацию из лимфоцитов и немногочисленных сегментоядерных лейкоцитов (рис. 5). В ряде полей зрения клеточная инфильтрация, включающая единичные макрофаги, распространяется на пористый матрикс. Через месяц после имплантации коммерческого препарата «Коллапол» поверхность моделированного дефекта костной ткани покрыта слоем некротических масс, фибрина в которых видны костные отломки. Вокруг имплантата наблюдалась развитая воспалительная инфильтрация с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов (рис. 6). Костный дефект в группе сравнения на этом сроке после оперативного вмешательства был заполнен рыхлой волокнистой соединительной тканью, богатой капиллярного типа сосудами, содержащей неравномерно выраженную инфильтрацию из лимфоцитов, немногочисленных нейтрофилов, макрофагов.

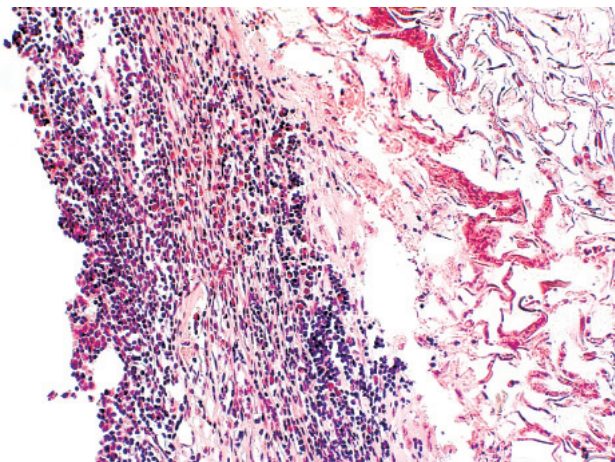


Рис. 5. Костный дефект через 30 дней после имплантации пористого матрикса ПЗГБ. Вокруг имплантата определяется воспалительный вал из лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов

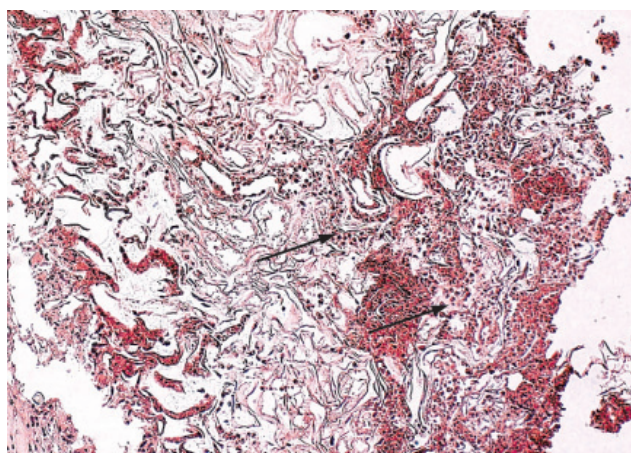


Рис. 6. Дефект костной ткани через месяц после имплантации коммерческого препарата «Коллапол». Развитая воспалительная реакция вокруг имплантата с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов (↑)

Спустя 60 дней в первой экспериментальной группе матрикс ПЗГБ окружен рыхлой волокнистой соединительной тканью, содержащей многочисленные макрофаги, в том числе гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки, обеспечивающие лакунарную резорбцию костных фрагментов (рис. 7). Со стороны рыхлой соединительной ткани в толщу пористого имплантата врастают мелкие тонкостенные кровеносные сосуды капиллярного типа. На периферии имплантатов появляются участки из плотной волокнистой соединительной ткани, включающие остеобласты, что является признаком начала процесса замещения

мягкой соединительной мозоли на остеоидное вещество. На этом сроке хорошо заметна резорбция полимерного имплантата, сопровождающаяся его фрагментацией.

Во второй экспериментальной группе на 60 сутки послеоперационного периода полость дефекта была заполнена преимущественно зрелой соединительной тканью, в которой располагаются частицы материала «Коллапол», окруженные лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами, макрофагами. Сохраняются участки, представленные клеточным детритом с перифокальной воспалительной реакцией (рис. 8).

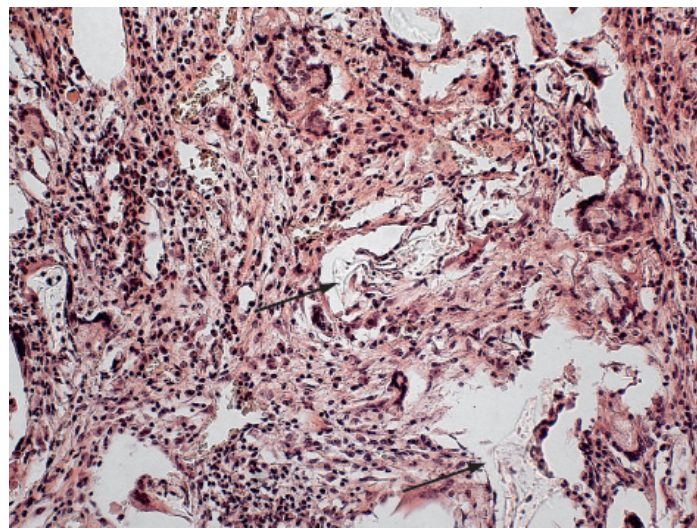


Рис. 7. Матрикс ПЗГБ в опытной группе спустя 60 дней после операции. Многочисленные гигантские многоядерные клетки в волокнистой соединительной ткани, окружающей фрагменты пористого имплантата. Резорбция полимерного имплантата, сопровождающаяся его фрагментацией (↑)

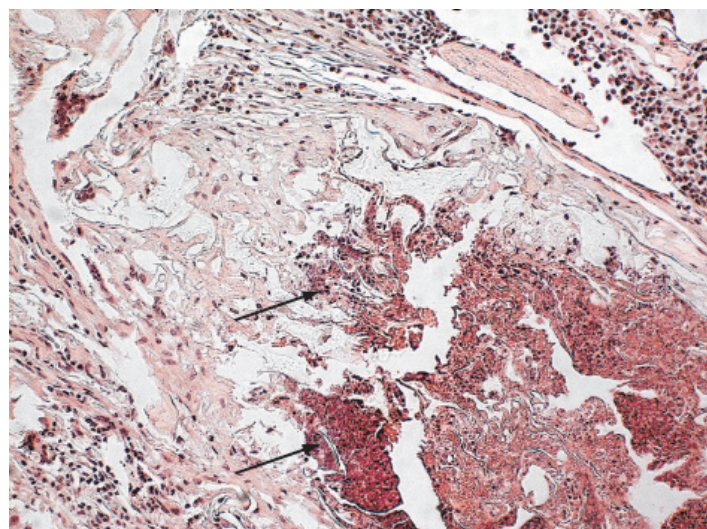


Рис. 8. Зона дефекта в группе сравнения на 60 день послеоперационного периода. Возле частиц материала «Коллапол» сохраняются участки, редставленные клеточным детритом с перифокальной воспалительной реакцией (↑)

В группе сравнения дефект заполнен слабо васкуляризированной грубоволокнистой рубцовой тканью с фрагментами незрелого хряща.

На 90 сутки эксперимента в зоне имплантации ПГБ регистрируется активное формирование новообразованной костной массы. Новообразованная кость имеет относительно зрелый характер с отчетливо выраженным пластинчатым строением, формированием остеонов (рис. 9). Центр костного регенерата представлен новообразованными остеоидными балками, на периферии костные структуры имеют достаточно упорядоченное расположение, их граница с окружающей дефект костью выражена нечетко. Костномозговой канал равномерно широкий, заполнен костным

мозгом. На данном этапе репаративные процессы протекают без активного участия гистиоцитов и многоядерных клеток, без выраженной воспалительной реакции.

Во второй экспериментальной группе через три месяца после имплантации препарата «Коллапол» репаративный остеогенез отличается сохранением в центре дефекта относительно крупных участков из рыхлой неоформленной и плотной волокнистой соединительной ткани (рис. 10).

В группе сравнения зона повреждения заполнена костной мозолью из вновь сформированной кости с хаотично расположенными, имеющими разнообразную форму балками и полостями с костным мозгом (рис. 11). Костномозговой канал неравномерно сужен.

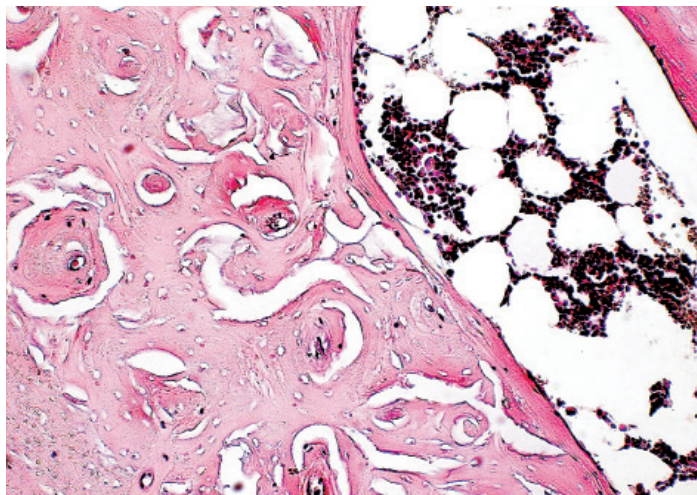


Рис. 9. Результаты эксперимента через 90 суток. В зоне имплантации ПГБ определяется новообразованная кость, имеющая достаточно зрелый вид. Костномозговой канал содержит костный мозг

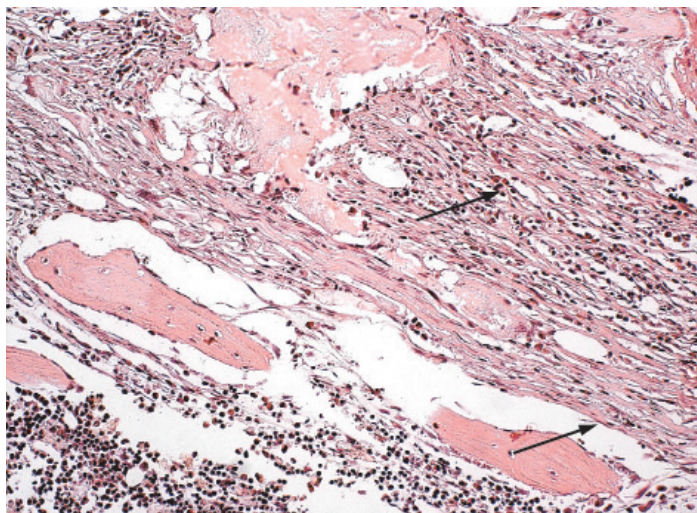


Рис. 10. Репаративный остеогенез через три месяца после имплантации препарата «Коллапол». В центре дефекта сохраняются относительно крупные участки из волокнистой соединительной ткани (↑)

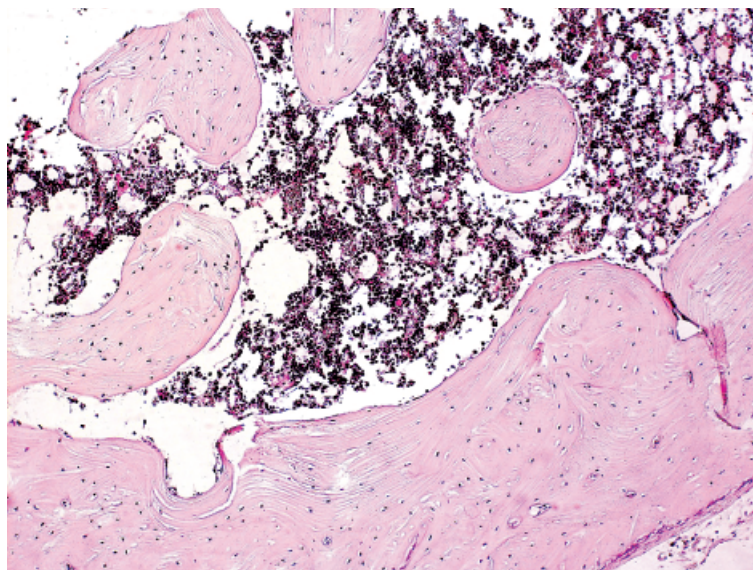


Рис. 11. Зона повреждения в контрольной группе через 90 суток. Определяется костная мозоль из вновь сформированной кости с хаотично расположенными балками и полостями с костным мозгом

Таким образом, по данным рентгенологических и морфологических исследований установлено, что при имплантации пористого объемного носителя на основе ПЗГБ процесс регенерации костной ткани происходит быстрее, с менее выраженной экссудативной воспалительной реакцией, с формированием новообразованной кости, имеющей более зрелый характер.

Работа выполнена за счет средств государственного задания на проведение фундаментальных исследований РАН (проект № гос. регистрации 01201351505).

Список литературы

1. Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И. Полигидроксиалканаты (ПГА) – биоразрушаемые полимеры для медицины. – Новосибирск.: СО РАН, 2003. – 260 с.
2. Волова Т.Г., Шишацкая Е.И., Миронов П.В. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии [Электронный ресурс]: электрон. учеб. пособие. – Электрон. дан. (6 Мб). – Красноярск, 2009.
3. Сергеева Н.С., Ахмедова С.А., Гольдберг М.А., Чисов В.И., Смирнов В.В., Баринов С.М., Свиридова И.К., Кирсанова В.А. (2007) Композиционный материал на основе гидроксиапатита и карбоната кальция для заполнения костных дефектов при реконструктивно-пластических операциях. Патент (RU) № 02429885 С1.
4. Шишацкая Е.И., Камендов И.В., Старосветский С.И., Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Шагеев А.А., Шумилова А.А. Исследование остеопластических свойств резорбируемого поли-3-гидроксибутирата in vivo на моделях хронического остеомиелита // Врач аспирант. – 2013. – № 1 (56). – P. 127–132.
5. Шишацкая Е.И., Камендов И.В., Старосветский С.И., Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Шагеев А.А., Шумилова А.А. Исследование остеопластических свойств резорбируемого поли-3-гидроксибутирата in vivo на модели сегмен-

тарной // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 4. – С. 48–52.

6. Шишацкая Е.И., Николаева Е.Д., Шумилова А.А., Шабанов А.В., Волова Т.Г. Культивирование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на носителях из резорбируемого Биопластогана // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – № 1. – С. 57–65.

7. Baino F. Biomaterials and implants for orbital floor repair // Acta Biomaterialia. – 2011. – № 7. – P. 3248–3266.

8. Carlo E., Borges A. Comparison of in vivo properties of hydroxyapatite-polyhydroxybutyrate composites assessed for bone substitution // J. of Craniofac. Surg. – 2009. – № 20. – P. 853–859.

9. Courtney D.J., Thomas S, Whitfield P.H. Isolated orbital blowout fractures: survey and review // Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2000. – № 38. – P. 496–503.

10. Gredes T., Gedrange T., Claudia Hinüber C., Gelsinsky M., Kunert-Keil C. Histological and molecular-biological analyses of poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) patches for enhancement of bone regeneration. Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger. Available online. – 2014.

11. Hughes C.W., Page K, Bibb R, Taylor J, Revington P. The custom-made titanium orbital floor prosthesis in reconstruction for orbital floor fractures // Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2003. – № 41. – P. 50–53.

12. Schlickewei W, Schlickewei C. The use of bone substitutes in the treatment of bone defects—the clinical view and history // J. Macromol. Symp. – 2007. – № 253. – P. 10–23.

13. Schon R, Metzger M.C., Zizelmann C, Weyer N, Schmelzeisen R. Individually preformed titanium mesh implants for true-to-orginal repair of orbital fractures // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2006. – № 35. – P. 990–995.

14. Shishatskaya E.I. Biocompatible and functional properties of a poly(3-hydroxybutyrate)/hydroxyapatite hybrid composite // Bulletin of transplantation of artificial organs. – 2006. – № 3. – P. 34–38.

15. Shishatskaya E.I., Markelova N.M., Vinnik Y.S., Gavrilenko E.S., et al. Experimental formation of intestinal anastomosis using new absorbable suture material based on

linear polyester of 3-hydroxybutyric acid. Health and Education in the 21st century; Proceedings of the IX International Congress. – 2008.

16. Volova T.G., Sevastianov V.I., Shishatskaya E.I. Polyhydroxyalkanoates – biodegradable polymers for medicine. Platina Publishers. – Krasnoyarsk, 2006. – 288 p.

17. Volova T.G.; Shishatskaya E.I.; Mironov P.V.; Goreva A.V. Structure and physicochemical properties composite polyhydroxybutyrate/wollastonite // *Perspective materials*. – 2009. – № 1. – P. 43–50.

References

1. Volova T.G., Sevastianov V.I., Shishackaja E.I. Poligidroksialkanoaty (PGA) biorazrushaemye polimery dlja mediciny. Novosibirsk.: SO RAN, 2003. 260 p.

2. Volova T.G., Shishackaja E.I., Mironov P.V. Materialy dlja mediciny, kletchnoj i tkanevoj inzhenerii [Elektronnyj resurs]: jelektron. uceb. posobie. Jelektron. dan. (6 Mb). Krasnoyarsk, 2009.

3. Sergeeva N.S., Ahmedova S.A., Goldberg M.A., Chissov V.I., Smirnov V.V., Barinov S.M., Sviridova I.K., Kirsanova V.A. (2007) Kompozicionnyj material na osnove gidroksiapatita i karbonata kalcija dlja zapolnenija kostnyh defektov pri rekonstruktivno-plasticheskih operacijah. Patent (RU) no. 02429885 C1.

4. Shishackaja E.I., Kamendov I.V., Starosvetskij S.I., Vinnik Ju.S., Markelova N.M., Shageev A.A., Shumilova A.A. Issledovanie osteoplasticheskih svojstv rezorbi-ruemogo poli-3-gidroksibutirata in vivo na modeljah hronicheskogo osteomielita // *Vrach aspirant*. 2013. no. 1 (56). pp. 127–132.

5. Shishackaja E.I., Kamendov I.V., Starosvetskij S.I., Vinnik Ju.S., Markelova N.M., Shageev A.A., Shumilova A.A. Issledovanie osteoplasticheskih svojstv rezorbiruemogo poli-3-gidroksibutirata in vivo na modeli segmentarnoj // *Kreativnaja hirurgija i onkologija*. 2012. no. 4. pp. 48–52.

6. Shishackaja E.I., Nikolaeva E.D., Shumilova A.A., Shabanov A.V., Volova T.G. Kultivirovanie multipotentnyh mezenhimalnyh stromalnyh kle-tok kostnogo mozga na nositeljah iz rezorbiruemogo Bioplastotana // *Kletchnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija*. 2013. no. 1. pp. 57–65.

7. Baino F. Biomaterials and implants for orbital floor repair // *Acta Biomaterialia*. 2011. no. 7. pp. 3248–3266.

8. Carlo E., Borges A. Comparison of in vivo properties of hydroxyapatite-polyhydroxybutyrate composites assessed for bone substitution // *J. of Craniofac. Surg.* 2009. no. 20. pp. 853–859.

9. Courtney D.J., Thomas S, Whitfield P.H. Isolated orbital blowout fractures: survey and review // *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2000. no. 38. pp. 496–503.

10. Gredes T., Gedrange T., Claudia Hinüber S., Gelinsky M., Kunert-Keil S. Histological and molecular-biological analyses of poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) patches for enhancement of bone regeneration. *Annals of Anatomy Anatomischer Anzeiger*. Available online. 2014.

11. Hughes C.W., Page K, Bibb R, Taylor J, Revington P. The custom-made titanium orbital floor prosthesis in reconstruction for orbital floor fractures // *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2003. no. 41. pp. 50–53.

12. Schlickewei W, Schlickewei C. The use of bone substitutes in the treatment of bone defects—the clinical view and history // *J. Macromol. Symp.* 2007. no. 253. pp. 10–23.

13. Schon R, Metzger M.C., Zizelmann C, Weyer N, Schmelzeisen R. Individually preformed titanium mesh implants for true-to-original repair of orbital fractures // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2006. no. 35. pp. 990–995.

14. Shishatskaya E.I. Biocompatible and functional properties of a poly(3-hydroxybutyrate)/hydroxyapatite hybrid composite // *Bulletin of transplantation of artificial organs*. 2006. no. 3. pp. 34–38.

15. Shishatskaya E.I., Markelova N.M., Vinnik Y.S., Gavrilenko E.S., et al. Experimental formation of intestinal anastomosis using new absorbable suture material based on linear polyester of 3-hydroxybutyric acid. Health and Education in the 21st century; Proceedings of the IX International Congress. 2008.

16. Volova T.G., Sevastianov V.I., Shishatskaya E.I. Polyhydroxyalkanoates biodegradable polymers for medicine. Platina Publishers. Krasnoyarsk, 2006. 288 p.

17. Volova T.G.; Shishatskaya E.I.; Mironov P.V.; Goreva A.V. Structure and physicochemical properties composite polyhydroxybutyrate/wollastonite // *Perspective materials*. 2009. no. 1. pp. 43–50.

Рецензенты:

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней № 2 им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Горбунов Н.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.